

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C12N 15/13	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/26895 (43) 国際公開日 1994年11月24日(24.11.94)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00603</p> <p>(22) 国際出願日 1993年5月10日(10. 05. 93)</p> <p>(23) 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述 開示の種類: 刊行物 刊行物名: 1. Nature Genetics volume 3, pp. 88-94, January 1993 2. GenBank, Accession Nos. M99637-M99686 1993年2月3日</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP] 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人; および</p> <p>(72) 発明者 本庶 佑(HONJO, Tasuku) [JP/JP] 〒606 京都府京都市左京区北白川退分町 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人(米国についてののみ) 松田文彦(MATSUDA, Fumihiko) [JP/JP] 〒606 京都府京都市左京区聖護院蓮華院町8番地 ハイッグリーン303号 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 谷川英次郎(TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, JP, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : HUMAN IMMUNOGLOBULIN V_H GENE AND DNA FRAGMENT CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 ヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片</p> <div data-bbox="521 1346 1187 1766"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The DNA fragment of the invention is one having about 800 kilobase pairs as shown in the figure. The human immunoglobulin V_H genes of the invention are ones contained in the above fragment and include 50 novel ones. The base sequences of these genes are shown in the sequence listing. The invention also provides a DNA fragment containing two or more of the V_H genes.</p>		

(57) 要約

新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片が開示されている。本発明のDNA断片は、図1で示される約800 kbpの断片である。本発明はヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子は、この800 kbpの断片中に含まれるものであり、新規なものが50個存在する。これらの塩基配列は配列表に示されている。本発明はまた、これらのV_H 遺伝子を2つ以上含むDNA断片を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルク	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TC	トーチ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	セルビア・モンテネグロ	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

-1-
明細書

ヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片

技術分野

本発明は新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片に関する。本発明の遺伝子及びDNA断片は、哺乳動物の宿主を用いて遺伝子工学的にヒト抗体を産生させるために有用である。

背景技術

免疫グロブリンはL鎖とH鎖とからなり、各鎖は免疫グロブリン分子ごとに構造が異なる可変領域（V領域）と免疫グロブリン分子間で共通の構造を有する定常領域（C領域）とから成る。抗体の抗原特異性を決定するものはV領域である。H鎖のV領域は、V、D（diversity）及びJ（joining）の各遺伝子によりコードされている（H鎖の遺伝子はV_H のように添え字のHを付して示される）。免疫グロブリンのV領域が、非常に多様性に富み、無数の抗原に対して特異的に反応できる抗体を与えることができる重要な理由の1つに、V、D、Jの再構成が挙げられる。すなわち、V、D、Jの各遺伝子はそれぞれ複数存在しており、それらが体細胞中でランダムに組み合わせられて一本のmRNAをコードする遺伝子となり、この組合せがランダムに起きることにより、多様な免疫グロブリンV領域がもたらされる。

一方、現在、種々の疾病の治療に用いられている抗体はマウス等のヒト以外の動物由来の抗体である。しかしながら、これをヒトに投与すると、抗体が異種動物起源のものであるので、投与された抗体に対する免疫応答反応がヒト体内で起き、アレルギー症状等を呈することがあり、さらには、動物由来の抗体が中和不活性化される等の問題が生じる。この問題を回避するために、ヒトの治療にはヒト由来の抗体を投与することが望ましい。また、ヒトを宿主としてヒト由来の抗原からヒト型抗体を工業的に生産することは免疫寛容の問題が生じ、既存の方法を用いても極めて難しい。そこで、動物を宿主として、遺伝子工学的にヒト免疫グロブリンを生産させる研究が進んでいる（例えば、特許出願公表平4-504365号；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.86, pp.5898-5902, August 1989；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, pp.5109-5113, July 1990；Genomics

-2-

8, 742-750 (1991))。しかしながら、ヒト免疫グロブリン遺伝子をヒト以外の宿主動物中で発現させる従来の方法では、遺伝子組換えに供されるヒトV_H 遺伝子の数が非常に少なく、発現されるヒト免疫グロブリンの多様性が限定されるという問題がある。H鎖は、組み込まれるV_H 遺伝子が1つしかなくても、D、J 遺伝子の組合せにより免疫グロブリンの多様性はある程度は確保される。しかしながら、上述のように、基本的にはV遺伝子の再構成（ランダムな組合せ）が免疫グロブリンの多様性を決定するので、組み込まれるヒトV_H 遺伝子の数が多いほど発現される免疫グロブリンの多様性が増す。免疫グロブリンの多様性が増すと、多数の抗原に対応できるだけでなく、1つの抗原に対して非常に高い親和性を有する抗体が産生される可能性もそれだけ高くなり、抗体を治療目的や診断目的で用いようとする場合には重要である。

発明の開示

従って、本発明の目的は、複数のヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子を含むDNA断片を提供することである。また、本発明の目的は、新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子を提供することである。

本願発明者らは、鋭意研究の結果、約800kbにわたるヒトH鎖V領域遺伝子群の構造を決定することに成功し、かつ、その中に含まれる64個のヒトV_H 遺伝子の塩基配列を決定することに成功した。これにより、この800kbのDNA断片及びその中に含まれる種々のDNA断片を提供することが可能になり本発明を完成した。

すなわち、本発明は、図1に示す構造を有する、約800kbpのDNA断片を提供する。なお、図1中、64個のヒトV_H 遺伝子は、下流（J_H 遺伝子に近い方）から配列番号1、2、・・・63、64で表される塩基配列を有するものである。

また、本発明は、連続する少なくとも2つの機能的ヒトV_H 遺伝子を含む、上記本発明の約800kbpのDNA断片中に含まれるDNA領域を含むDNA断片を提供する。

さらに、本発明は、寄託されたDNA断片Y20、Y103、Y21、Y6、Y-24、M131、M118、M84及び3-31を提供する。

-3-

さらに、本発明は、連続する少なくとも2つの機能的ヒトV_H 遺伝子を含む、上記本発明の約800 kbpのDNA断片中に含まれるDNA領域を含むDNA断片の2個以上が任意に結合されて成るDNA断片を提供する。

さらに、本発明は、寄託されたDNA断片Y20、Y103、Y21、Y6、Y-24、M131、M118、M84及び3-31の2個以上が任意に結合されて成るDNA断片を提供する。

さらに、本発明は、配列番号6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、63及び64でそれぞれ示される塩基配列を有する新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子を提供する。

本発明により、新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片が提供された。本発明の約800 kbのDNA断片は、64個もの多数のヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子を含んでおり、これを用いて遺伝子工学的にヒト免疫グロブリンを宿主動物に生産させれば、従来に比べて生産されるヒト免疫グロブリンの多様性が大幅に高められる。

図面の簡単な説明

図1は本発明の約0.8 MbのDNA断片の遺伝子地図である。

図2は代表的なYAC挿入DNAのサザンハイブリダイゼーションの結果を示す図である。

図3Aは制限酵素Mlu I 及びNot I で消化した断片のサザンハイブリダイゼーションの結果を示す図である。

図3Bは図3Aの結果に基づいて構築したYACクローンの物理的マップを示す図である。

図4はYACクローンY6の遺伝子地図である。

発明を実施するための最良の形態

本願発明者らは、下記実施例において詳述する方法により、EBウイルスでトランスフォームされたヒトリンパ芽球様(lymphoblastoid)細胞株のDNAをEco

-4-

RIで部分消化してYACに組み込んだライブラリーを用い、約800kbpにわたるヒトのV_H 遺伝子群領域の構造を決定することに成功した。これを図1に示す。図1中、遺伝子地図は、4本の太い実線上に示されている。各実線は右側が3'側で、一番上の実線の左端が2番目の実線の右端につながる。図1に示すDNA断片には、3'側からC遺伝子、ついでJ_H 遺伝子、さらにD遺伝子があり、それに続いて64個のV_H 遺伝子がある。これら64個のV_H 遺伝子の塩基配列は下記実施例に示すように全て決定されており、下流側から順に配列番号1、2、・・・63、64の順に示されている。これらのV_H 遺伝子のうち、ポリペプチドをコードすると考えられる機能的 (functional) なV_H は黒塗りの長方形で示してある。一方、従来から知られているV_H 遺伝子の一般的な特徴を有してはいるが、中に停止コドンが含まれていて現状ではポリペプチドをコードしていないもの、すなわち偽 (pseudo) V_H 遺伝子は白ぬきの長方形で示してある。この遺伝子マップの直下にはEco RIとHind IIIによる切断マップが示されている。制限酵素切断部位は、垂直方向の短い線により示されている。短い線の端に丸がついているものは、その順番が決定されていないものであり、また、点点を付した箱で示した領域は、Eco RI切断部位を決定していない領域である。図1中、「Y」のように見えるものは、2つの制限酵素部位が近接していることを示している。また、図1にはM_{ul} I 切断部位が白ぬきの三角で示され、N_{ot} I 切断部位が黒ぬきの三角で示されている。この構造を決定するために用いた各クローン中の挿入断片がさらにその下に示されている。なお、図1よりも3'側の構造は公知であり、Ravetch, J. V. et al, (1981) Cell, Vol. 27, pp.583-591に記載されている。

図1に示される、クローン中の挿入DNA断片のうち、YAC中に挿入されたY20、Y103、Y21、Y6、及びY24をそれぞれ含む酵母が生命工学工業技術研究所に寄託されており、その受託番号はそれぞれFERM-BP4272、FERM-BP4275、FERM-BP4273、FERM-BP4271及びFERM-BP4274である。また、コスミド中に挿入されたM131、M118、M84及び3-31を含む大腸菌も生命工学工業技術研究所に寄託されており、その受託番号はそれぞれFERM-BP4279、FERM-BP

-5-

4 2 7 8、FERM-BP 4 2 7 7 及び FERM-BP 4 2 7 6 である。

図 1 に示される約 800 k b p の DNA 断片は、これらの寄託された DNA 断片を公知の方法でつなぎ合わせるにより製造することができる。すなわち、DNA 断片 A と、この DNA 断片 A と末端の塩基配列が重複している DNA 断片 B（すなわち、DNA 断片 A の 3' 領域と DNA 断片 B の 5' 領域の塩基配列が同一）は酵母中での遺伝的組換えを利用した方法により容易に連結することができる。すなわち、DNA 断片 A 及び B をそれぞれ別々の YAC ベクターに挿入し、該組換え YAC をそれぞれ別の mating type の酵母に入れ、これらを細胞融合させることにより、酵母宿主内で遺伝的組換えが起き、DNA 断片 A と DNA 断片 B とが、それぞれの末端の重複部分を 1 つだけ共有してつながった DNA 断片を有する YAC が得られる。このような組換え YAC は、使用した YAC ベクター中にコードされる栄養要求性をマーカーとして容易に選択できる。この方法は、常法であり、例えば特許出願公表平 4-504365 号、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, pp. 9913-9917, December 1990、Science Vol. 250, p. 94, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 89, pp. 5296-5300, June 1992 及び Nucleic Acid Research, Vol. 20, No. 12, 3135-3138 に記載されている。寄託した上記 8 個の DNA 断片は、隣接するものと末端が重複しているので、この方法により、順次つないでいくことができる。なお、3-31、M84、M118、M-131 はコスミドベクター中にクローニングされているものであるが、コスミドクローンをベクターにしか認識部位が存在しない制限酵素で切断ののち、両端に YAC ベクターをつなぐことにより、酵母内で人工染色体として維持することが可能である。さらに上記の方法によって、他の領域の YAC クローンとつなぎ合わせることができる。なお、上記寄託した 9 つの断片をつなぎ合わせても、Y103 と 3-31 の間に約 4 k b のギャップが存在するが、このギャップを埋める DNA 断片も、以下に示す方法により容易に調製することができる。すなわち、図 1 に示されるように、この部分の Hind III 断片は比較的サイズが大きいので、まず、ヒトゲノムを Hind III で完全消化し、これを電気泳動で分けた後、分子量 15 k b 程度のものを選択し、プローブで検出し、回収することにより得ることができる。ここで用いるプローブは、以下のようにして単離することが可能である。

-6-

すなわち、ギャップの両端のDNA断片をプラスミドを用いてサブクローンし、その中から反復配列を含まないDNA断片を調製し、これらをライブラリーのスクリーニングに用いる。両端のプロープでシグナルが検出されたもののみを単離する。

上述のように、本願発明により、図1に示す約800kbpのDNA断片が提供されたが、このDNA断片中に含まれるDNA領域からなる断片も、遺伝子工学的にヒト免疫グロブリンを産生させるために用いることができる。すなわち、遺伝子工学的に生産されるヒト免疫グロブリンの多様性を高めるためには、できるだけ多くのヒトV_H 遺伝子を含む断片を組み込むことが好ましいが、少なくとも2つのヒトV_H 遺伝子が含まれていれば、再構成の際にある程度の多様性が与えられるので利用可能である。従って、図1に示される約800kbのDNA断片中に含まれ、少なくとも2つの連続する機能的V_H 遺伝子を含む領域からなるDNA断片も用いることができ、有用である。このようなDNA断片中に含まれる機能的V_H 遺伝子の数は少なくとも2個であるが、6個以上であることが好ましく、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個と数が増えるほど生産されるヒト免疫グロブリンの多様性が増し、好ましい。なお、このような断片は、分子量が大きいものはYACベクターでクローニングされるが、分子量が約50kb以下の比較的小さなものは、必ずしもYACベクターでクローニングする必要はなく、コスミドベクターやプラスミドベクターでクローニングすることもできる。

このようなDNA断片は、図1及び配列番号1～64に示される情報がわかっている所以で製造することができる。すなわち、例えば、ヒトゲノムをEco RIやHind IIIのような適当な制限酵素で部分消化し、得られた断片を電気泳動で分離した後、所望の2個以上の機能的V_H とそれぞれハイブリダイズする2個以上のプロープを用いて、機能的V_H 遺伝子を2個以上含むDNA断片を得ることができる。あるいは、プロープによる検出に代えて、PCRによる増幅を用いることもできる。この場合も、機能的V_H 遺伝子の塩基配列が全てわかっている所以で、用

-7-

いるべきプライマーの塩基配列もわかっており、容易に行うことができる。

本発明は、さらに、このような、機能的V_H 遺伝子を2個以上含むDNA断片が任意に結合されたDNA断片をも提供する。すなわち、このようなDNA断片を複数結合することにより、それらを単独で用いる場合に比べてDNA断片中のV_H 遺伝子の数を増やすことができ、それによって生産されるヒト免疫グロブリンの多様性を増すことができる。DNA断片は必ずしも連続したものである必要はなく、任意のDNA断片を任意の順序に結合したものであってよい。連結するDNA断片同志に重複部分がない場合には、上記した、重複部分を有するDNA断片同志の連結方法を適用することができないが、重複部分のないDNA断片同志を結合することも可能であり、次のようにして行うことができる。

機能的V_H 遺伝子を2個以上含むYACクローンの左腕ベクター部分および右腕ベクター部分をHermanson ら (1991)(Nucleic Acids. Res., 19:4943-4948)の方法を用いて回収する。この場合、YAC左腕ベクター部分のアンピシリン耐性マーカー部分(AMP)の相同配列と、リジン要求性を原要求性に復帰させるマーカー(Lys)を持ち、Lysの下流直下にマルチプルクローニングサイトを持つようなプラスミド(pICL)とYAC右腕ベクター部分のYAC4部分の相同配列と上記Lysおよびカナマイシン耐性マーカー(KAN)を持ち、KANの下流直下にマルチプルクローニングサイトを持つようなプラスミド(pLUS)を線状化した後にYACを持つ酵母に常法を用いて導入する。pICLおよびpLUSは適当な頻度で酵母内で組み換えを起し、YACの左腕、右腕ベクター部分に組み込まれる。これらのYACを保持する酵母を適当な選択培地で選抜し、マルチプルクローニングサイトに含まれる制限酵素の認識部位と同一の制限酵素の内適当な1種を用いて、切断する。この方法により当該YACに含まれたヒト由来DNA断片の左端または右端を含むDNA断片がプラスミドとして回収される。このプラスミドを常法を用いて大腸菌で増やした後に、回収した両プラスミドを制限酵素で切断し、ライゲースで接続する。この様な接続DNA断片をさらにYACの左腕または右腕のベクター部分に接続し、YACを保持する酵母に導入する。これらのYACベクターは一定の頻度で本来あるYACの左腕、右腕ベクター部分と、ヒト由来当該DNA断片の左端または右端断片部で組み換え起

-8-

す。これを適当なマーカーで選抜すればヒト由来DNA左端に別のヒト由来DNA右端の断片あるいはヒト由来DNA右端に別のヒト由来DNA左端が接続したYACクローンが回収される。これらのYACクローンは、ヒト由来DNAの左端、右端にそれぞれ別のヒト由来DNAの右端、左端のDNAの断片が接続した構造とっているため、この接続された配列を持つYACクローンと前記の方法を用いて組み換えることができる。

また、実際に寄託した上記8つのDNA断片を任意に結合することにより、V_H 遺伝子を多数含む大きな断片を作製することもできる。

また、本発明により、図1に示す約800kbpの断片中に含まれる64個のV_H 遺伝子の塩基配列が決定された。下記実施例において詳述するように、これらのうち50個は従来より知られていない塩基配列を有する新規な遺伝子であった。これらの新規なヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子の中には、ポリペプチドをコードしない偽遺伝子も含まれているが、偽遺伝子であっても、体細胞レベルでの遺伝子変換のドナーとして機能する可能性があるので有用性は存在する。

本発明のヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子及びそれを含むDNA断片は、例えば特許出願公表平4-504365号に記載されているように、哺乳動物宿主にヒトの免疫グロブリンを生産させるために用いることができる。

実施例

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。もっとも、本発明は、下記実施例に限定されるものではない。

実施例 1 約 800 kb の DNA 断片の構造決定

(1) スクリーニングに用いたライブラリー

スクリーニングに用いたヒト YAC ライブラリーは、エプシュタイン-バーウイルスでトランスフォームされたヒトリンパ芽球様細胞株 CGM1 (T. Imai and M.V. Olson, *genomics*, 8, 297-303 (1990)) である。CGM1 DNA の *Eco*RI 部分消化物を pYAC4 ベクター (D. Burke and M.V. Olson, in "Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology" (C. guthrie and G.R. Fink, eds), p. 253, Academic Press, Orlando, 1991) に連結し、AB1380 酵母宿主菌株 (D. Burke and M.V. Olson, in "Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology" (C. guthrie and G.R. Fink, eds), p. 253, Academic Press, Orlando, 1991) に導入した。ライブラリーは、挿入 DNA 断片のサイズが平均約 360 kb の 15000 個の独立したクローンから成っていた。従って、このライブラリーは、ヒトハプロイドゲノムの約 1.8 倍に相当する。免疫グロブリン H (IgH) 遺伝子座における DNA 再構成をまずヒト D プローブ及び J_H プローブを用いてサザンハイブリダイゼーションによりチェックした。その結果、対立遺伝子の 1 つはが生殖系列の構成を保持していたが、他のものは V_H、D、J_H が再構成したものであった。

(2) PCR に基づくスクリーニングに用いたプライマー

PCR に基づくヒト V_H YAC クローンのスクリーニングのために、最大及び 2 番目に大きな V_H ファミリーである V_H-III 及び V_H-I ファミリーに対するオリゴヌクレオチドプライマーを合成した。免疫グロブリンの V_H 領域は 2 つの超可変部 (CDR1 及び CDR2) 及び 3 つのフレームワーク部 (FR1、FR2 及び FR3) を有する (E.A. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth edition, NIH publications, Washington D.C. (1991))。フレームワーク部の塩基配列は同一のファミリー内では非常に保存性が高い。従って、フレームワーク部に対応する共通のオリゴヌクレオチドプライマーを

-10-

合成することが示唆される。この目的のために、全ての公知のV_H配列のFR 1、FR 2及びFR 3領域の塩基配列を並べて比較した。FR 1の最初の8つのアミノ酸残基に対応する塩基配列は、同一のファミリー内だけでなく、V_H-IとV_H-IIIファミリーの間においても非常に類似していた。これにより、これら2つのファミリーに共通な、表1に示す順方向のプライマーであるF-univを合成することが可能となった。ファミリー特異的な逆方向のプライマーは、プライマー配列の3'側の半分が公知のV_H遺伝子と100%同じ配列を有し、特に最も3'末端のヌクレオチドが、多数のV_H断片間で共通するアミノ酸残基に対応するように、FR 2領域中の保存性の高い配列からそれぞれ独立に選択した。具体的には、F-univとI-R、およびF-univとIII-Rをスクリーニング用プライマーとして用いた。各プライマーの塩基配列を表1に示す。

(3) 至適PCR条件の検討

特異的増幅の至適条件を決定するために予備実験を行った。Perkin-Elmer/Cetus社のプロトコールに従って反応液(5 µl)を調製した。反応はDNA Thermal Cycler (Perkin-Elmer/Cetus 社)を用い、25 ngの鋳型ヒトDNAを用いて種々のアニーリング温度(55℃、58℃、60℃及び62℃)及びサイクル数(25、30及び35サイクル)で行った。その結果、高いアニーリング温度、すなわち、94℃1分-62℃2分-72℃2分の温度条件がサイクル数に関係なく、ヒトDNA試料を特異的に増幅させるが酵母菌株AB1380 DNAを増幅しないことを見出した。より低いアニーリング温度では、ネガティブコントロール(-コントロール)において擬陽性のシグナルが時々出るので、採用することができなかった。よって、以下のPCRは上記した条件で行った。

(4) ポリメラーゼチェインリアクション(PCR)

PCRに基づく第1のスクリーニングは、それぞれが1920個のコロニー(20×96ウェル)からのDNAに相当する、7つのマルチフィルターDNAプール(E.D. Green and M.V. Olson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 1213-1217 (1990))に対して上記合成オリゴヌクレオチドプライマーを用いて行った。陽性のマルチフィルタープールを、384コロニー(4×96ウェル)からそれぞれ成る5つのプールに分割し、同じ操作によってさらにスクリーニングした。各

-11-

25 ng の YAC プール DNA を反応に用いた。YAC ライブラリーを構築するために用いた CGM1 の DNA 及び酵母菌株 AB380 の DNA を PCR 分析に加え、それぞれポジティブ (+) 及びネガティブコントロール (-コントロール) とした。増幅後、全試料を、15%グリセロール含有10%ポリアクリルアミドゲル中で電気泳動し、臭化エチジウム染色して分析した。

(5) コロニーハイブリダイゼーション

PCRに基づく第1及び第2のスクリーニングの後、384クローン中の陽性クローンの位置を従来のコロニーハイブリダイゼーションで決定した。384 YACクローンから成るナイロンフィルターの調製方法は、公知の方法により行った (D. Burke and M.V. Olson, in "Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology" (C. guthrie and G.R. Fink, eds), p.253, Academic Press, Orlando, 1991)。V_{266BL} (Y. Nishida, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 3833-3837 (1982)) 及び V_{HBV} (M. kodaira et al., J. Mol. Biol., 190, 529-541(1986)) を、ヒト V_{H-I} 及び V_{H-III} ファミリーのためのプローブとしてそれぞれ用いた。これらのプローブはオリゴラベリングキット (ファルマシア社製) を用いて ³²P-dCTP でラベルし (5 x 10⁵ cpm)、常法 (D. Burkeら、上掲) に基づきコロニーハイブリダイゼーションに供した。65℃で12時間ハイブリダイズさせた後、フィルターを 2 x SSC (1 x SSC は 0.15 M NaCl - 15 mM クエン酸ナトリウム) で2回、室温で10分間洗浄し、0.2 x SSC - 0.1% SDS で65℃で30分間洗浄した。フィルターは一晩 X線フィルムに露光させ、対応する陽性 YAC クローンをさらなる分析のためにピックアップした。

(6) コロニー PCR による挿入チェック

単離した YAC 中に特定の DNA 配列が存在するか否かを調べるために、DNA を精製することなく PCR を用いてコロニー-精製クローンの単純で迅速な再スクリーニングを行った (E.D. Green and M.V. Olson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 1213-1217 (1990))。すなわち、陽性の酵母クローンを AHC プレート上に撒き培養した。それぞれのクローンからのそれぞれの4つつ単一コロニーをつまようじで上述した 5 µl の PCR 混合物に移した。スクリーニングで用

-12-

いたのと同じ条件下でPCR及びそれに続くゲル電気泳動を行って増幅したバンドを同定した。ほとんどのクローンにおいて、全ての4つのコロニーともDNA断片の特異的増幅を示した。

(7) PFGEを用いたYACクローンのサイズの決定

いくつかのYACは、培養中に染色体間で再構成を起すために不安定であり、ヒト由来の挿入DNAサイズにばらつきをもたらすことが研究者の間で問題にされている。このアーティファクトは、挿入DNA中の相同DNA配列の繰り返し配列すなわちタンデムリピートによりしばしば媒介されるものと考えられる。V_H 遺伝子座はV_H 遺伝子及びその周辺領域から成る多数の相同DNA断片を含んでいるので、このような再構成はかなりの頻度で発生し得る。さらに問題なことに、単一の酵母が2個以上のYACを有している場合もある。次の分析からアーティファクトクローンを除き、複数の挿入DNAを有するYACクローンを同定するために、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)によってまずYACクローンのサイズを判定した。PCRによりチェックしたV_H に対して陽性を示す17個の単一ウェル由来のコロニーから4個のコロニーを選択し、AHC培養液中の5mlの培養物から少量調製して公知の方法に基づき(D. Burke et al., 上掲)低融点アガロースでブロックを調製した。適当な大きさにしたアガロースブロック断片を用いて、PFGEによりYACのサイズの決定を行った。PFGEはPulsaphor (ファルマシア社製)又はクロスフィールド(ATT0社(東京)製)のゲル電気泳動装置を用い、60秒のパルス時間で行った。コンカテマー化したラムダDNAを分子量マーカーとして加えた。泳動後、DNAをニトロセルロースフィルターに転写し、pBR322プラスミドをプローブとして用いてサザンハイブリダイゼーションを行った。典型的な結果を図2に示す。挿入DNAの大きさがそれぞれ300kb、330kb及び310kbであるクローンY21、Y22及びY24から選択されたコロニーは4個のコロニー共同一のサイズを示すために組換えを有していないように思われた。一方、クローンY23の挿入DNAは、4個のコロニー間にサイズの違いがあるために、組換えを起しかなり不安定であるように思われた。従って、組換えを起こしていないコロニーを以下の分析のために選択した。分析したV_H を含む17個のYACクローンのうちクロ

-13-

ーン Y 2 3 を含む 3 個以外はヒト挿入物は非常に不安定であった。後の分析により、このような組換えは、挿入 DNA 中の V_H 遺伝子の数にかかわらず起きることが示された。このことは、他の何らかの因子が相同組換えに関与しているかもしれないことを示している。V_H を含む 17 個の YAC クローンの内の安定な 14 個の YAC クローンの内から、Y 20、Y 103、Y 21、Y 6 および Y 24 を選択し、以下の物理的マップ構築のために用いた。

(8) レアサイト制限酵素による YAC クローンの物理的マップ構築

サイズ決定後の YAC クローンのゲルブロックを調製し、PFGE による物理的マップ構築のために用いた。長い YAC を分析するためには、通常、いくつかの酵素を用いることが必要である。しかしながら、この実施例では、2 つのレアサイト制限酵素（切断部位が比較的稀にしか存在しない制限酵素）、すなわち、Not I と Mlu I のみを YAC クローンの重複分析に用いた。これは主に次の 2 つの理由による。1) V_H を有する YAC クローンは、V_H を有するコスミドクローンから単離された V_H プローブ又は非繰り返しプローブとハイブリダイズする断片の大きさ又はパターンのような数種類の他の情報によって並べることができる。2) 一般的な制限酵素を用いた詳細な物理的マップの構築のために、YAC をコスミドにサブクローニングする必要がある。

Not I 及び Mlu I で完全分解したゲルブロックを、YAC の長さに応じて 30 秒ないし 60 秒のパルス時間で PFGE 装置を用いて電気泳動した。ラムダファージ DNA、その Xho I 分解物及び Hind III 分解物の混合物もまた低分子量マーカーとして用いた。全ての制限酵素切断断片を検出するために、サザンフィルターをまずヒト高分子 DNA とハイブリダイズさせた。検出されたバンドのサイズの合計から、未消化の YAC の長さを計算した。引き続きフィルターを、pYAC 4 アームのそれぞれに対応する pBR322 DNA プローブとハイブリダイズさせた。pBR322 を Pvu II と Bam HI で二重分解することにより、YAC ベクターの左端 (trp 側) 及び右端 (ura 側) にそれぞれ特異的にハイブリダイズする 2.67 kb と 1.69 kb の断片が得られた。フィルターはまた、6 つの V_H ファミリー特異的プローブとハイブリダイズさせ、切断された DNA 断片中に V_H 遺伝子が存在するか否かを調べた。V_H-II、V_H-IV、V_H-V 及び V_H-VI のた

-14-

めのV_H 特異的プローブの起源は、それぞれV_{CE-1} (N. Takahashi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 5194-5198 (1984))、V₇₁₋₂ (K.H. Lee et al., J. Mol. Biol., 195, 761-768 (1987))、5-1 R 1 (J. E. Berman et al., EMBO J. 7, 727-1051 (1988))及び6-1 R 1 (J. E. Berman et al., EMBO J. 7, 727-1051 (1988))であった。

完全分解実験によって検出された、Not I 及びMlu I 断片を並べるために、部分分解したYAC DNAを用いたハイブリダイゼーション実験を行った。部分分解の至適条件を決定するための予備試験が必要であった。なぜなら、制限酵素反応の効率はDNAの純度に大きく依存するからである。本実施例における調整DNAでは、ほとんどの場合、ゲルブロック (~500 ng DNA) の完全分解のために、1ユニットの制限酵素で6時間反応させることで十分であった。DNAの部分切断は、反応時間を以下のように変えることにより達成した。

1. 3つのゲルブロック (それぞれ約50 μ l の体積を有し、約1 μ g のDNAを含み0.5 M EDTA (pH 8.0) 中で貯蔵) を50 ml の蒸留水に対して、緩やかな攪拌下、室温で1時間透析する。EDTAを完全に除去するためにこの操作を繰り返す。
2. ブロックを、10 ml の酵素の至適バッファー中で37℃で30分間平衡化させる。
3. 1x反応バッファー中にそれぞれ1ユニットの制限酵素を含む250 μ l の反応溶液中にそれぞれのブロックを移す。
4. 3つのチューブを37℃でそれぞれ10分間、30分間及び1時間反応させる。
5. 100 μ l の0.5 M EDTA (pH 8.0) を加えることにより反応を停止する。
6. ゲルブロックを適当なゲル電気泳動バッファーで1時間ずつ2~3回平衡化させ、適当なパルス時間を用いてPFGEを直ちに行う。

フィルターをYACベクターの上記左端プローブ及び右端プローブとハイブリダイズさせ、分子量マーカーと比較することによってハイブリダイズした制限酵素断片のサイズを決定した (図3A)。完全分解及び部分分解実験の結果を組合

-15-

せて図3Bに示すYACクローンの物理的マップを構築した。マッピングされたクローンはこのように結合され、数個の島状の領域に分類された。

(9) YACからの挿入DNA末端配列の単離

単離したクローンを制限酵素地図に基づいて数個の領域に分類した後、それぞれの領域の両端から挿入DNA末端配列を単離してオリゴヌクレオチドプライマーを合成した。しばしば指摘されるように、ライブラリー中のかなりのパーセンテージ（30%程度）のYACクローンは、複数のDNA断片がライゲーションされたキメラクローンと呼ばれる非連続的（noncontiguous）なDNA領域を含んでいる。このようなアーテファクトDNAをライブラリーの構築中に排除する有効な方法が開発されていないので、YACクローンを単離した後適当な方法でこの可能性をチェックする必要がある。本実施例では、合成挿入DNA末端プライマーを用いたPCRを利用してこの可能性を調べる方法をとった。なぜなら、合成プライマーはキメラクローンを調べるために有用であるのみならず、得られた配列を、PCRによるYACライブラリーの再スクリーニングのための配列が決定された部位（STS）として登録することにも有用であるからである。さらに、制限酵素地図を比較することによっては見出すことができないコンティグ間の重複を探すためにも用いることができる。

挿入DNA末端YAC部分を単離するために、逆PCR及びベクトレットシステム（J.H. Riley et al., *Nucleic Acids Res.*, 18, 2887-1890 (1990))を用いるより洗練された迅速な方法を含む数種類の異なる方法がある。しかしながら、本実施例では、断片をプラスミド又はラムダファージベクターでサブクローニングするというかなり伝統的な方法を採用した。右腕配列及び左腕配列の両方に認識部位を有する制限酵素でYACクローンからの高分子量DNAを分解した。0.7%アガロース中でゲル電気泳動を行い、pYAC4ベクターの挿入物ベクター境界配列と特異的にハイブリダイズする、pBR322 DNA（Tet^R）の0.62 kbのHind III-Sal I断片とサザンフィルターとをハイブリダイズさせた。DE81ペーパーを用いて問題のDNA断片を回収し、挿入物の大きさに応じてEMBL4又はpUC19ベクターと連結した。EMBL4ベクターに連結した単離断片は次いで塩基配列決定のためにpUC19ベクターにサブクローニ

-16-

ングした。これらのプラスミドクローンの塩基配列を決定するために、M13順方向又は逆方向プライマーを用いたチェインターミネーション法を用いた。挿入DNA末端プライマーのための配列は、得られた配列中の反復配列以外の部分から得た。

ヒトIGH遺伝子座の存在するヒト第14番染色体のみを持つヒトマウス体細胞ハイブリッド細胞GM10479株（コリエルインスティテュート）のDNAに対してYAC-DNAの両端のプライマーを用いて、PCR実験により上述のアーティファクトを検討した。CGM1細胞からのDNA（YACライブラリーの起源）及びRag細胞（マウス細胞）からのDNAをそれぞれ+及び-コントロールとして用いた。PCRは25 μ lの反応溶液中で、公知の方法（H.S. Kim and O. Smithies, Nucleic Acids res., 16, 88870-8903 (1988)）に基づいて行った。DNAの200ngずつを反応に供した。CGM1 DNAを用いた分析実験による至適条件の、95 $^{\circ}$ C 1分-55 $^{\circ}$ C 2分-72 $^{\circ}$ C 2分の35~40サイクルでGM10479、CGM1, Rag のDNAに対し、PCRを行った。2つの挿入DNA末端プライマーのどちらかを用いた時GM10479において特異的にDNAが増幅されないものがキメラクローンであると結論した。プライマーのいずれもが増幅バンドを与えない1つのコンティグのみが第16染色体上に転座した（orphon）V_H 遺伝子座をカバーするものであることがわかった。

(10) コスミドサブクローニング及び物理的マップの構築

YAC系を用いた大きな染色体領域の単離は物理的マップ構築の最初の段階には有利である。しかしながら、外来性DNAは酵母染色体DNAから容易に分離することができず、数百kbに達する断片は機械的剪断なしには取扱が困難であるので、YAC中の大きなDNA断片をより詳細に分析するには種々の問題が伴う。V_H 遺伝子を含有した長大なDNA断片のV_H 遺伝子をマッピングするためには、一般的な6bp部位認識制限酵素を用いた詳細な制限酵素マップが必要である。この目的のために、YACクローンをコスミドにサブクローニングした。コスミドライブラリーは、予めクローン化したDNAをYACから分離することなく、YACを含む全酵母DNAから構築した。これには次のような2つの大きな理由がある。1) 完全な挿入DNA部分の分離及びその操作は困難である。2

-17-

）酵母のゲノムサイズが約 1.5×10^4 b pであってヒトの $1/200$ であるので、YAC挿入DNAを完全にカバーするために4000個の独立のコロニーで十分である。

一般的に、コスミドライブラリーを構築するには2つの大きな困難が存在する。第1の困難は、ベクターDNAの自己連結であり、これは外来性DNAが挿入されないクローンを発生させる。第2の困難は単一のベクターに2個以上のDNA断片が挿入されること、すなわち、非連続性の連結アーテファクトである。これらの問題を克服するために、2つのc o s部位を有するより良く設計されたベクターの構築及びベクター及び挿入DNAの部分的充填 (partial filling) のような修飾された連結方法を含む、多大の努力がなされている (J. Sambrook et al., A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold spring harbor, N.Y. (1989))。サイズ分画したDNAは、特に過剰量のDNAを分離用ゲルにかけた場合に、通常、より大きなDNA分子の分画に小さなDNA分子が混入する。DNA間での非連続性の連結を排除するために、DNA断片をアルカリフォスファターゼで処理することは有効である。しかしながら、これにより、ライゲーション中にベクターDNAの重合を生じ、これは抗生物質により選択する場合に挿入DNAを含まないコロニーを選択する。しかしながら、本実施例では、 $5 \mu\text{g}$ 未満のYAC DNAで十分であるので、電気泳動により目的の分画中に小さなDNA断片の混入なしにDNAの分離を行うことができた。ほとんどのコスミドライブラリーは、このように、アルカリフォスファターゼ処理コスミドベクターと、 $35 \text{ kb} \sim 45 \text{ kb}$ のサイズ範囲に調製した部分分解DNAとの組合せを用いて構築した。

①YACを含む酵母DNAの調製

DNAを調製するために長大なDNA断片が出発材料として必要であるので、最小の剪断損傷でDNAを酵母細胞から抽出することは最も重要な工程の1つである。明らかに、最良の方法はDNAをゲル中で取り扱うことである。なぜなら、DNAは剪断損傷から完全に保護されるからである。しかしながら、本発明者らは、酵母細胞から液体中でDNAを穏やかに抽出することによって、部分分解及びその後のサイズ分画のために十分な長さのDNA ($> 200 \text{ kb}$) が得られ

-18-

ることを見出した。さらに、溶液状のDNAは、ゲルブロック内に充てんしたDNAよりも部分消化の条件が制御しやすい。下記の単純で迅速（全操作が6時間）な方法により、100mlの酵母培養物から約50 μ gの大きなサイズのDNA（>200kb）をルーチンに精製できる。

(i) 酵母細胞を遠沈させ、TE（10mM Tris HCl（pH8.0）-1mM EDTA）で2回洗浄する。

(ii) 細胞を20mlの0.1M EDTA（pH7.5）、1Mソルビトール、0.2mg/mlのZymolyase 100T（ICNカタログ#152270）、15mM 2-メルカプトエタノールに再懸濁し、37℃で1時間インキュベートし、スフェロプラスト化する。

(iii) スフェロプラストを遠沈させ、9mlの0.1M Tris HCl（pH7.5）、50mMEDTA（pH7.5）に再懸濁する。

(iv) 10%SDSを1ml（最終濃度1/10）加え、緩やかに攪拌する。60℃で10～20分間インキュベートする。

(v) 1/3倍量の4M酢酸カリウムを加え、緩やかに混合し、氷上に30分間放置する。

(vi) 2000xgで30分間遠心分離し、上清を新たなチューブに移す。3倍量のイソプロパノールを加え、緩やかに攪拌する。室温に10～20分間放置してDNAを沈殿させる。

(vii) 2000xgで再び30分間遠心分離し、上清を捨てる。ペレットを10mlの水に溶解する。

これより後の工程では、DNAに剪断損傷を与えない注意が必要である。

(viii) フェノールで2回、CIAA（クロロホルム：イソアミルアルコール=24：1）で2回抽出し、室温で10～20分間エタノール沈殿を行う。

(ix) 2000xgで30分間遠心分離する。ペレットを70%エタノールですすぎ、完全に乾燥させる。

(x) 1mlのTEに溶解する。

②ベクターDNAの調製

Lorist 2DNAをHind III又はBam HIで消化して線状化し、細菌アルカリフォ

-19-

スファターゼで処理することにより脱リン酸化した。フォスファターゼ処理前後のDNAの少量を、公知の方法(J. Sambrook et al., 上掲)に基づきフォスファターゼ処理のチェックのための試験ライゲーションに用いた。

③挿入DNAの調製

酵母DNAの部分分解の予備実験を常法(J. Sambrook et al., 上掲)に基づいて行い、至適酵素濃度及び反応時間を決定した。ゲルからのサイズ分画したDNAの調製はLGTアガロース及び β アガラーゼIを用いて達成された。この非常に緩やかな方法により、高い収率(>90%)で分画したDNAを剪断することなく回収することができた。スケールアップした切断反応を、5 μ gのDNAを用い、至適酵素濃度で行った。分解した試料を0.5%LGTアガロース(バイオラッド社製、プレパラティブグレード)に泳動し約1V/cmの条件で一晩電気泳動を行った。線状化した λ DNAと、35kbと15kbのバンドを与えるそのXhoI消化物もまた、サイズマーカーとして泳動した。DNAを紫外線トランスイルミネーター下で可視化した後、35kb~45kbの範囲の断片を含むアガロースの小さな切片を切り出した。ゲル切片からのDNAの回収は、 β アガラーゼI(NEB)を以下の方法に従い用いた。

(i) ゲル電気泳動バッファーを完全に除去するためにゲルブロックを蒸留水で平衡化する。

(ii) ブロックを新たなチューブに移し、1/9量の10x β アガラーゼIバッファーを加える。

(iii) ゲルを68°C、10分間で溶解させる。40°Cに冷却後、溶融アガロースを、至適な酵素単位の β アガラーゼIと共に40°C、1時間インキュベートする。

(iv) 溶液の塩濃度を、エタノール沈殿のために0.5M NaClに調整し、氷上で10分間冷却する。

(v) 15000xgで15分間遠心分離し、残留する未消化炭水化物をペレット化する。

(vi) DNA含有上清を新たなチューブに移す。DNAを3倍量のエタノールで-80°Cで10分間沈殿させる。

-20-

(vii) 15000xg で15分間遠心分離し、上清を除去する。ペレットを70%エタノールですすぎ、ペレットを乾燥させる。

(viii) 次の操作のために、ペレットを適当な量の蒸留水に再懸濁する。

この方法により、平均100~300ngのサイズ分画されたDNAを回収することができる。

④ライゲーション、インビトロパッケージング及び大腸菌への感染

この操作は常法(J. Sambrook et al., 上掲)により行った。λインパッケージングキット(日本ジーン社製)及びED8768宿主菌株を用いることにより、25ngの連結DNAから約10000個のコロニーが得られた。

⑤コスミドライブラリーのスクリーニング

最初のスクリーニングはHind IIIによる部分消化DNAのコスミドライブラリーを用いて行った。50μg/mlのカナマイシンを含むLBプレート上に約10000個のコロニー(直径10cmプレート当たり500コロニー×20)をプレートし、最初のスクリーニング後に単一コロニーがピックアップできるようにした。次いでコロニーを直径8.2cmの界面活性剤を含まないニトロセルロース膜(アドバンテクトーヨーメンブラン社製)でとり、コロニーハイブリダイゼーションに供した。3つの異なる種類のプローブ、すなわち、V_H含有コスミドクローンを単離するための、6個のV_Hファミリー特異的プローブの混合物、挿入DNA末端コスミドクローンを単離するためのYACベクタープローブ(pBR322のTet^R部分、上述)、及び残存するあらゆるコスミドクローンのための全ヒトDNAをスクリーニングのために用いた。平均して、1つのYACクローンから、約300kbの挿入DNAに対応する50~100個のクローンがこれらのプローブにより得られた。

⑥コスミドコンティグの構築

コスミドクローンからDNAを常法であるアルカリ溶解法(J. Sambrook et al., 上掲)によって単離した。精製コスミドDNAをEco RI又はHind IIIで分解し、制限酵素マップ構築のためにアガロースゲル電気泳動に供した。クローン間の重複は、コスミドクローン間の制限酵素パターンを比較することにより容易に見出すことができた。順序を決定したコスミドクローンを次いでEco RI又はHind

-21-

IIIで切断し、0.7%アガロースゲルで泳動した。コスミドクローン中の V_H 遺伝子の位置及び数を同定するために、サザンフィルターを6個の V_H ファミリー特異的プローブとハイブリダイズさせた。フィルターを標準条件（50℃、 $1 \times \text{SSC}$ 、0.1%SDS中）で30分間3回洗浄し、次いでより厳密な条件（65℃、 $0.1 \times \text{SSC}$ 、0.1%SDS中）で洗浄した。 V_H 遺伝子の位置は、コスミドのハイブリダイゼーションパターン及びそれらの物理的マップを比較することにより決定した。

理論的には、300kbの長さの全YAC挿入DNAをカバーするのに約50個の独立したコスミドクローン（全YAC挿入DNAの約7倍）で十分である。しかしながら、コスミドクローンのばらつきは不均一であり、いくつかのギャップがまだ残った。これらのギャップに対応するクローンは、Sau 3A I部分分解ライブラリー又はそれぞれのコンティグから単離したプローブを用いることによる染色体歩行法によっても単離することができなかった。コスミドライブラリー中に存在しない領域は、図4に示すように、YAC DNAから必要なサイズのDNA断片を単離し、ファージ又はプラスミドにサブクローニングすることによりカバーした。完全な物理的マップを構築した後で、このようなコスミドクローンの不均一な分布はYAC挿入DNA中での制限酵素部位のかたまりに起因するものではないことを本願発明者らは見出した。これらの領域がコスミド系においてクローニング不能又は実際よりも出現率が少ない理由はパリンδροーム又はタンデムリピートDNAのような配列に起因しているのかもしれない。本実施例において構築された0.8Mbの領域は、上述のように図1に示されている。また、図1中に示される各 V_H 遺伝子の J_H からの距離並びにEco RI及びHind III断片の大きさを表3にまとめた。

実施例2 コスミドクローンの作製

ヒト高分子DNAからのコスミドライブラリーの作製に関しては以下のように行った。

3-31：ヒト胎盤より得られた高分子DNAを制限酵素Tag Iで部分消化し、0.5%アガロースゲルで電気泳動の後35～45kbの分画をDEAEペーパーを用いて回収した。回収したDNAをアルカリフォスファターゼを用いて処理

-22-

した後、制限酵素Cla I で完全消化したコスミドベクター p J B 8 にライゲーションした。ライゲーション産物をイン・ピトロ・パッケージングし、宿主大腸菌 490 A に感染させ、その後は通常の方法でコロニーハイブリダイゼーションによるスクリーニングでクローンを得た。

M131、M84、M118：基本的には3-31と同じ方法であるが、用いたDNAはヒトプロB細胞株FLEB14-14、ベクター、宿主大腸菌はそれぞれLorist2、ED8767、制限酵素の組合せはXba I とHind IIIを用い、断端を部分修復法を用いて作製した。なお、部分修飾法は公知の方法(J. Sambrook, E.F. Fritsch and T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning; a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)により行った。

実施例3 V_H 遺伝子の塩基配列決定

サブクローニングしたV_H 含有断片をベクタープライマーを用いてシーケンシングする代わりに、V_H ファミリー特異的オリゴヌクレオチドプライマーを合成した。上述のように、V_H 遺伝子のFR領域の塩基配列は同一ファミリー内で非常に類似している。そこで、本願発明者らは、この保存性の高い部分からコンセンサス配列を選択し、配列分析のためのファミリー特異的オリゴヌクレオチドプライマーを合成した。この目的にアプライドバイオシステムズ社により開発された自動蛍光シーケンシングシステムモデル373Aを用いた。蛍光標識したジデオキシヌクレオチドを用いる、同社から供給されるダイーデオキシターミネーターシーケンシングキットは、この目的のために適当であった。なぜなら、合成V_H -特異的プライマーを蛍光標識することなく直接用いることができたからである。

(1) V_H 含有制限酵素断片のサブクローニング

塩基配列決定にV_H ファミリー特異的プライマーを用いるために、それぞれのプラスミドが1つのV_H 遺伝子のみを含むようにV_H 含有DNA断片をサブクローニングすることが必要である。単一のV_H を含有するDNA断片を単離するために、Eco RI及びHind III以外の数種の6塩基部位認識制限酵素を用いた。サブクローニングした断片のプラスミドDNAをアルカリ溶解法により単離し、次い

-23-

で2回超遠心分離を行って、正確な配列決定のための高純度のDNA試料を得た。

(2) 塩基配列決定のためのオリゴヌクレオチド合成

V_H ファミリー特異的オリゴヌクレオチドプライマー合成のためのコンセンサス配列を選択するために、公知のV_H 遺伝子のフレームワーク領域及びエクソン-イントロン境界のヌクレオチド配列をファミリー毎に並べた。3'側の半分が標準配列と100%同一になり、かつ、最も3'末端のヌクレオチドが、高度に保存された(普遍的な)アミノ酸残基の第1又は第2番目の塩基に対応するように注意した。5つのV_H ファミリーのために、表1に示すようにさらに19個のプライマーを設計した(後述)。

(3) シーケンシング反応及びゲル電気泳動

シーケンシング反応は、ダイデオキシターミネーターシーケンシングキット(ABI)を用い、製造者の指示に基づいてPCRにより行った。シーケンシング装置において、装置のユーザーマニュアルに従って、ゲル電気泳動及びシグナルの検出を行った。平均して、それぞれの反応から350塩基を超える配列を決定することができた。

(4) 合成V_H ファミリー特異的プライマーの評価

プライマーF-univ及びI-RをまずV_{H-I} 遺伝子の配列を決定するために選んだ。表2に示すように、これらは分析した12個のV_{H-I} 遺伝子のうち11個とアニールした。なお、全ての6個の機能的V_{H-I} 遺伝子は、これら2つのプライマーによりシーケンスすることができた。I-NF1及びI-NR1は、V1-14PとV1-27Pの2つの遺伝子のために設計された。これら2つのプライマーはまた、最初の2つのプライマーを用いて決定された配列を確認するために、他のV_H 遺伝子にも用いた(表2)。

V_{H-III} ファミリー遺伝子のシーケンシングのために8つのプライマーを設計し、用いた。それぞれのV_H 遺伝子の最初のシーケンシング反応はF-univ及びIII-Rプライマーを用いて行った。これらは分析したV_{H-III} 遺伝子の80%を超えるものとアニールした(F-univが25/30、III-Rが24/30)(表2)。重要なことに、また、1つの例外を除き全ての機能的V_{H-III} 遺

-24-

伝子がこのプライマーの組合せによりシーケンシングすることができた。このことは、これらがほとんどのV_H-III cDNAに有効であることを示唆している。最初の実験で決定されたヌクレオチド配列に基づき、さらに6個のプライマー（III-F3、III-R3、III-F4、III-R4、III-NF1 及びIII-F2）を設計し、これらの適当な組合せをさらなる分析のために用いた。これらのうち、III-R3及びIII-F4は、それぞれ5'側調節領域及び3'側の周辺領域の配列を決定するために用いた。V3-29P及びV3-32Pは、配列が非常にくずれた偽遺伝子であり、従って、III-NF1 以外の全てのものはこれら2つのV_H 遺伝子とアニールしなかった。V3-25P、V3-44P及びV3-63Pは、M13ベクターを用い、遺伝子の内部の制限酵素認識部位から決定された。

V_H-II、V_H-IV及びV_H-V ファミリーに属するV_H 遺伝子の配列を決定するために、それぞれ5個の合成プライマーを用いた。これら3つのファミリーに属するV_H 遺伝子は互いに非常に相長的であるので、これらの小さなV_H ファミリーに属するV_H 遺伝子のほとんどのものは、それぞれ4つのプライマーでシーケンシングできると考えた。実際、全ての4つのV_H-IIファミリー特異的プライマーは3つのV_H-II遺伝子（V2-5、V2-10P及びV2-26）とアニールした。まとめると、合計11個のプライマー（V_H-IのためにF-univとI-R；V_H-IIのためにII-R1、II-F2 及びII-R2；V_H-IIIのためにF-univ及びIII-R；V_H-IVのためにIV-R1、IV-F2 及びIV-R2、V_H-VのためにV-R2 及びV-R3）が、5つのV_H ファミリーに属するV_H 遺伝子のほとんどをシーケンシングするために十分である。II-F1、III-NF2 及びIV-F1プライマーはイントロン配列を有しており、従って、cDNAのシーケンシングには用いることができない。

この方法により、64個のV_H 遺伝子の塩基配列が決定され、これは上述のように配列番号1～64に示されている。各V_H 遺伝子のJ_H からの距離並びにEcoRI及びHindIII断片の大きさを表3にまとめた。

(5) V_H 遺伝子の転写方向

ファミリー特異的プライマーを用いてV_H 遺伝子の塩基配列を決定する方法は、V_H 遺伝子の転写方向を決定するためには適当ではない。なぜなら、この方法

-25-

では、単一の V_H を含むサブクローニングされた断片の制限酵素マップが必要とはされないからである。このため、本願発明者らは、全ての V_H 遺伝子の方向性を決定できたわけではない。しかしながら、21個の V_H 遺伝子を含む8つの領域がコスミド又はファージで既に単離されている。なぜなら、対応する V_H 遺伝子間の配列及びそれらの制限酵素地図が互いに同一であるからである。これらのクローン中でのこれら21個の V_H 遺伝子の相対的順序が0.8 Mbの領域中での相対的順序と同じであるので、これらの21個の V_H 遺伝子の転写方向は J_H 遺伝子の転写方向と同じであると結論づけられた。

表1 スクリーニング及び塩基配列決定に用いたV_Hファミリー特異的プライマー

ファミリー	名称	配列 (5' - 3')	※位置	方向
I, III, V	F-univ	AGGTGCAGCTGGTGCAGTCTG	1-8	順方向
I	I-R	CCAGGGGCTGTGCGACCCA	36-42	逆方向
	I-NF1	TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTG	14-22	順方向
	I-NR1	GATCC(A/G)TCCCATCCACTCAAG	45-51	逆方向
II	II-F1	TGTCTTCTCCACAGGGTCTT	イントロン(-2)	順方向
	II-F2	GGGAAGGCCCTGGAGTGGCT	42-48	順方向
	II-R1	GTGCAGGTCAGCGTGAGGGT	17-23	逆方向
	II-R2	TGGTTTTTGGAGGTGTCCTTGG	70-77	逆方向
III	III-R	CACTCCAGCCCCTTCCCTGGAGC	40-47	逆方向
	III-F3	GTGAGGTTCACTGGTGGAGT	(-1)-7	順方向
	III-R3	AGCTGAACCTCACACTGGAC	(-3)-4	逆方向
	III-F4	AAGGGCCGATTCACCATCT	64-70	順方向
	III-R4	TTGTCTCTGGAGATGGTGAA	68-73	逆方向
	III-NF1	TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG	18-26	順方向
	III-NF2	TCT(T/C)TGTGTTTGCAGGTGT	イントロン(-3)	順方向
IV	IV-F1	TCTGTTTACAGGGGTCCTGTC	イントロン(-1)	順方向
	IV-F2	TCCGGCAGCCCCCAGGGAA	37-43	順方向
	IV-R1	GCAGGTGAGGGACAGGGT	17-22	逆方向
	IV-R2	CAGGGAGAACTGGTTCTTGGA	74-80	逆方向
V	V-R1	CCCGGGCATCTGGCGACCCA	36-42	逆方向
	V-R2	GCTGCTCCACTGCAGGTAGGC	78-82R	逆方向
	V-R3	CTTCAGGCTGCTCCACTGCAG	74-83	逆方向

※プライマーの位置は Kabetらに従ってアミノ酸残基番号で表示した。リダングシーを有する塩基はカッコ内に示した。コード配列に対する方向性も示されている。

表2 V_H クローンの塩基配列決定に有用なプライマーのリスト

V _H 遺伝子	V _{H-I} プライマー				V _{H-III} プライマー								V _{H-IV} プライマー			
	univ	R	NF1	NR1	univ	R	F3	R3	F4	R4	NF1	NF2	F1	R1	F2	R2
V _H I	1-2	+	+													
	1-3	+	+													
	1-8	+	+													
	1-12P	+	+													
	1-14P	-	+	+												
	1-17P	+	+	+	+											
	1-18	+	+		+											
	1-24P	+	+	+	+											
	1-27P	+	-	+	+											
	1-40P	+	+													
	1-45	+	+													
	1-46	+	+													
V _H III	3-6P				-	+	-	+	-	+	+	+				
	3-7				+	+		+	+							
	3-9				+	+		+								
	3-11					+		+				+	+			
	3-13				+	-	+	+	+	+						
	3-15				+	+		+	+							
	3-16P				+	+		+		+						
	3-19P				+	+				+						
	3-20				+	+		+	+	+						
	3-21				+		+	+		+	+					
	3-22P				+	+		+								
	3-23				+	+		+	+	+						
	3-29P				-	-	-	-	-	-	+	-				
	3-30				+	+		+	+	+						
	3-32P				-	-	-	-	-	-	+	-				
	3-33				+	+			+	+						
	3-35				+	+										
	3-36P				-	+	+									
	3-37P				+	-				+						
	3-38P				+	+										
	3-41P				+	+										
	3-42P				+	-		+		+						
	3-43				+	+										
	3-47P				+	+										
	3-48				+	+										
	3-49				+	+										
	3-50P				-	+						+				
	3-52P				+	+										
	3-53				+	+										
	3-54P				+	+			+							
	3-64				+	+										
V _H IV	4-4												+	+	+	+
	4-31												+	+	-	+
	4-34												+	+	+	+
	4-39												+	+		
	4-55P												+	+		

表3

V _{II}	J _{II} からのk b	断片サイズ (kb)	
		<u>Eco</u> RI	<u>Hind</u> III
6-1	75	0.9	25
1-2	125	7.2	12.5
1-3	150	3.4	1.7
4-4	160	5.1	8.0
2-5	175	5.4	16.0
3-6P	185	11.8	16.0
3-7	190	2.2	5.0
1-8	215	3.8	2.0
3-9	230	2.6	5.4
2-10P	235	13.5	18.5
3-11	245	1.6	18.5
1-12P	250	4.5	2.8
3-13	260	1.7	5.8
1-14P	275	2.9	13.0
3-15	280	4.8	13.0
3-16P	290	5.4	1.8
1-17P	295	5.4+1.6	10.2
1-18	315	3.4	8.8
3-19P	330	4.3	14.7
3-20	345	11.8	12.8
3-21	360	2.2	6.8
3-22P	385	5.7	7.0
3-23	395	2.0	5.7
1-24P	410	3.0	5.2
3-25P	420	10.0	7.3
2-26	430	8.1	6.6
1-27P	450	8.3	11.3
4-28	455	8.3	5.4
3-29P	460	3.5	5.8
3-30	470	9.8	6.8
4-31	475	10.3	13.0
3-32P	485	13.3	5.6
3-33	490	13.3	6.8
4-34	505	11.5	16.2
3-35	520	5.3	3.2
3-36P	525	5.3	5.7
3-37P	540	7.5	13.2
3-38P	545	8.0	15.4
4-39	555	7.0	15.4

表3 (続き)

V _H	J _H からのK b	断片サイズ (kb)	
		<u>Eco</u> RI	<u>Hind</u> III
1-40P	560	1.4	3.2
3-41P	580	4.4	11.9
3-42P	590	3.0	3.8
3-43	600	6.5	8.1
3-44P	610	8.8	17.0
1-45	635	10.7	2.7
1-46	640	2.0	4.6
3-47P	650	2.7	10.5
3-48	670	2.7	3.9
3-49	690	1.6	16.5
3-50P	695	10.0	16.5
5-51	710	8.0	11.0
3-52P	715	4.0	11.0
3-53	725	8.3	6.3
3-54P	730	6.4	15.4
4-55P	735	3.9	15.4
1-56P	740	3.4	15.4
3-57P	745	9.7	6.6
1-58P	750	8.3	17.5
4-59	755	8.3	17.5
3-60P	760	0.8+3.0	17.5
4-61	770	8.1	9.0
3-62P	775	4.6	9.0
3-63P	780	8.9	6.2
3-64	790	4.4	>7.4

-30-

配列番号 : 1

配列の長さ : 1 4 2 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

CTGATCTATG AATAAGGGTA TATAGACCAG TTTGGCCTGA TGTAGGGAAC GCCAAAGTGC   60
TGAATTTCA GAGTCATCAC ACCCAGGGGC CCTGCCTCTG AGCTCCTCTT TGCATCCAAT   120
CTGCTGAAGA ACATGGCTCT AGGGAAACCC AGTTGTAGAC CTGAGGGCCC CGGCTCTTCA   180
ATGAGCCATC TCCGTCCCGG GGCCTTATAT CAGCAAGTGA CGCACACAGG CAAATGCCAG   240
GGTGTGGTTT CCTGTTTAAA TGTAGCCTCC CCCGCTGCAG AACTGCAGAG CCTGCTGAAT   300
TCTGGCTGAC CAGGGCAGTC ACCAGAGCTC CAGACA ATG TCT GTC TCC TTC CTC   354
                                     Met Ser Val Ser Phe Leu
                                     1           5

ATC TTC CTG CCC GTG CTG GGC CTC CCA TGG G GTCAGTGTCA GGGAGATGCC   405
Ile Phe Leu Pro Val Leu Gly Leu Pro Trp
          10           15

GTATTCACAG CAGCATTAC AGACTGAGGG GTGTTTCACT TTGCTGTTTC CTTTGTCTC   465

CAG GT GTC CTG TCA CAG GTA CAG CTG CAG CAG TCA GGT CCA GGA CTG   512
Gly Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
          20           25           30

GTG AAG CCC TCG CAG ACC CTC TCA CTC ACC TGT GCC ATC TCC GGG GAC   560
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp
          35           40           45

AGT GTC TCT AGC AAC AGT GCT GCT TGG AAC TGG ATC AGG CAG TCC CCA   608

```

-31-

Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
 50 55 60
 TCG AGA GGC CTT GAG TGG CTG GGA AGG ACA TAC TAC AGG TCC AAG TGG 656
 Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
 65 70 75
 TAT AAT GAT TAT GCA GTA TCT GTG AAA AGT CGA ATA ACC ATC AAC CCA 704
 Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro
 80 85 90 95
 GAC ACA TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG CAG CTG AAC TCT GTG ACT CCC 752
 Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro
 100 105 110
 GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GA CACAGTGAGG GGAAGTCAGT 804
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 115 120
 GTGAGCCCAG ACACAAACCT CCCTGCAGGG ATGCTCAGGA CCCCAGAAGG CACCCAGCAC 864
 TACCAGCGCA GGGCCCAGAC CAGGAGCAGG TGTGGAGTTA AGCCAAAATG GAACTTCTTG 924
 CTGTGTCTTA AACTGTTGTT GTTTTTTTTT TTTTTTGGC TCAGCAACAG AGATCATAGA 984
 AAACCCTTTT TCATATTTTT CAAATCTGTT CTTAGTCTAA TGGAGATTCT CTAATATGTG 1044
 ACATTGTTTT TCTCTTGCTT GTTTTTGGAA TTCTTTGTCT TTGACTTTTG ACAACTTGAC 1104
 TTTTGACAGT GTGCCTCAAA GAAGTTCTAT TTTGGGTTCT GTGAACCTCC TGGATCTGGG 1164
 AAGTTTTTCTAG CTATGATTTC ATTAACGTG TTTTCTACAC CATTTCCCTA CTTCTTTCCA 1224
 ATACCCATAA TGCAATATT TGTTCACTTA ATTGTGTCCC ATAAATGCCT GGGGATTTTC 1284
 TTCATTCCTT TTTACTCTTT TTTTCTTTTT ATTCATCTGC CTGAATTATT TCAAAAGATC 1344
 TGTCTTCAAC TTCAGAACT CTTTGGCTTG GCCTAGTCTA ATCTTGAAGG TCTCAATTGT 1404
 ACTTTTAATT TCATTCATTG AATTC 1429

配列番号 : 2

配列の長さ : 5 1 2

配列の型 : 核酸

-32-

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

TGAGAGCTCC GTTCCTCACC ATG GAC TGG ACC TGG AGG ATC CTC TTC TTG GTG	53
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val	
1 5 10	
GCA GCA GCC ACA G GTAAGAGGCT CCCTAGTCCC AGTGATGAGA AAGAGATTGA	106
Ala Ala Ala Thr	
15	
GTCCAGTCCA GGGAGATCTC ATCCACTTCT GTGTTCTCTC CACAG GA GCC CAC TCC	162
Gly Ala His Ser	
CAG GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC	210
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
20 25 30 35	
TCA GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCT TCT GGA TAC ACC TTC ACC GGC TAC	258
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr	
40 45 50	
TAT ATG CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG	306
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
55 60 65	
GGA TGG ATC AAC CCT AAC AGT GGT GGC ACA AAC TAT GCA CAG AAG TTT	354
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
70 75 80	
CAG GGC AGG GTC ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ATC AGC ACA GCC TAC	402
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
85 90 95	

-33-

ATG GAG CTG AGC AGG CTG AGA TCT GAC GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT	450
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
100 105 110 115	
GCG AGA GA CACAGTGTGA AAACCCACAT CCTGAGGGTG TCAGAAACCC AAGGGAGGAG	508
Ala Arg	
GCAG	512

配列番号 : 3

配列の長さ : 4 9 6

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CACAACTCCT CACC ATG GAC TGG ACC TGG AGG ATC CTC TTT TTG GTG GCA	50
Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala	
1 5 10	
GCA GCC ACA G GTAAGGGGCT GCCAAATCCC AGTGAGGAGG AAGGGACTGA	100
Ala Ala Thr	
15	
AGCCAGTCAA GGGGGCTTCC ATCCACTCCT GTGTCTTCTC TACA G GT GTC CAC TCC	156
Gly Val His Ser	
CAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC	204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
20 25 30 35	
TCA GTG AAG GTT TCC TGC AAG GCT TCT GGA TAC ACC TTC ACT AGC TAT	252
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	

-34-

40	45	50	
GCT ATG CAT TGG GTG CGC CAG GCC CCC GGA CAA AGG CTT GAG TGG ATG			300
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met			
55	60	65	
GGA TGG AGC AAC GCT GGC AAT GGT AAC ACA AAA TAT TCA CAG GAG TTC			348
Gly Trp Ser Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Glu Phe			
70	75	80	
CAG GGC AGA GTC ACC ATT ACC AGG GAC ACA TCC GCG AGC ACA GCC TAC			396
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr			
85	90	95	
ATG GAG CTG AGC AGC CTG AGA TCT GAG GAC ATG GCT GTG TAT TAC TGT			444
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys			
100	105	110	115
GCG AGA GA CACAGTGTGA AAACCCACAT CCTGAGAGTG TCAGAAACCC CAGG			496
Ala Arg			

配列番号 : 4

配列の長さ : 6 5 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CACAGGAAAC CACCACACAT TTCCTTAAAT TCAGGGTCCA GCTCACATGG 50

GAAATACTTT CTGAGACTCA TGGACCTCCT GCACAAGAAC ATG AAA CAC CTG TGG 105

Met Lys His Leu Trp

-35-

TTC TTC CTC CTG CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTGTCT CAAGGCTGCA	156		
Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg			
10	15		
GACATGGGAT ATGGGAGGTG CCTCTGATCC CAGGGCTCAC TGTGGGTCTC TCTGTTTACA	216		
G GG GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG	264		
Trp Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val			
20	25	30	
AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC	312		
Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser			
35	40	45	
ATC AGT AGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGG CAG CCC GCC GGG AAG GGA	360		
Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly			
50	55	60	
CTG GAG TGG ATT GGG CGT ATC TAT ACC AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC	408		
Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn			
65	70	75	
CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATG TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC	456		
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn			
80	85	90	95
CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCG GAC ACG GCC GTG	504		
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val			
100	105	110	
TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG	551		
Tyr Tyr Cys Ala Arg			
115			
ACACAAACCT CCCTGCAGGG AGGCGGAGGG GACCGGCGCA GGTGCTGCTC AAGACCAGCA	611		
GGGGGCGCGC GGGGCCACAG GAGCAAGAGG CCGGGTCAG	650		

-36-

配列の長さ : 6 1 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

CCAGCTCCAC CCTCCTCTGG GTTGAAAAAG CCGAGCACAG GTACCAGCTC AGTGACTCCT    60
GTGCACCACC ATG GAC ACA CTT TGC TCC ACG CTC CTG CTG CTG ACC ATC    109
      Met Asp Thr Leu Cys Ser Thr Leu Leu Leu Leu Thr Ile
              1              5              10

CCT TCA T GTGAGTGCTG TGGTCAGGGA CTCCTTCACG GGTGAAACAT CAGTTTCTT    166
Pro Ser
      15

GTTTGTGGGC TTCATCTTCT TATGCTTTCT CCACAG GG GTC TTG TCC CAG ATC    219
                        Trp Val Leu Ser Gln Ile
                                20

ACC TTG AAG GAG TCT GGT CCT ACG CTG GTG AAA CCC ACA CAG ACC CTC    267
Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu
              25              30              35

ACG CTG ACC TGC ACC TTC TCT GGG TTC TCA CTC AGC ACT AGT GGA GTG    315
Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val
              40              45              50

GGT GTG GGC TGG ATC CGT CAG CCC CCA GGA AAG GCC CTG GAG TGG CTT    363
Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
              55              60              65

GCA CTC ATT TAT TGG AAT GAT GAT AAG CGC TAC AGC CCA TCT CTG AAG    411
Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

```

ACAGGATTCA CC ATG GAG TTG GGG CTG AGG TGG GTT TTC CTT GCT GCT ATT 51
Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Ala Ala Ile
1 5 10
TTA AAA G GTGATTTATG GTTAACTAGA GCTATTGAGT GTGAATGGAC ATAAGTGAGC 108
Leu Lys
15
GAAACAGTGG ATATGTGTGG CAGTTTCTTA CCAGGATGTC TCTGTGTTTG CAG GT GTC 166
Gly Val
CAG TGT GAG ATG CAG CTG GTA GAG TCT GGA GCA AAC TTG ACA AAG CCT 214

[illegible]

配列番号：7

配列の長さ : 8 7 7

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類: Genomic DNA

-39-

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

ACAGCCTATT CCTCCAGCAT CCCACTAGAG CTTCTTATAT AGTAGGAGAC ATGCAAATAG   60
GGCCCTCCCT CTA CTGATGA AAACCAACCC AACCTGACC CTGCAGGTCT CAGAGAGGAG   120
CCTTAGCCCT GGA CTCCAAG GCCTTTCCAC TTGGTGATCA GCACTGAGCA CAGAGGACTC   180
ACC ATG GAA TTG GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTA GAA G   229
      Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
          1              5              10              15
GTGATTCATG GAAACTAGG AAGATTGAGT GTGTGTGGAT ATGAGTGTGA GAAACAGTGG   289
ATTTGTGTGG CAGTTTCTGA CCTTGGTGTC TCTTTGTTTG CAG GT GTC CAG TGT   343
                                Gly Val Gln Cys
GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC CAG CCT GGG GGG   391
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
      20              25              30              35
TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT AGT AGC TAT   439
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          40              45              50
TGG ATG AGC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTG   487
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          55              60              65
GCC AAC ATA AAG CAA GAT GGA AGT GAG AAA TAC TAT GTG GAC TCT GTG   535
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
          70              75              80
AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT   583
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
          85              90              95
CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT   631
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

-40-

100 105 110 115
 GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAAGTCACT GTGAGCCCAG ACACAAACCT CCCTGCAGGG 689
 Ala Arg
 GTCCCTTGGG ACCACCAGGG GGCGACAGGG CATTGAGCAC TGGGCTGTCT CCAGGGCAGG 749
 TGCAGGTGCT GCTGAGGGCT GGCTTCCTGT CGCGGTCTGG GGCTGCCTCG TCGTCAAATT 809
 TCCCCAGGAA CTTCTCCAGA TTTACAATTC TGTACTGACA TTTCATGTCT CTAAATGCAA 869
 TACTTTTT 877

配列番号 : 8

配列の長さ : 5 6 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CACTCCACCA ACCACATCTG TCCTCTAGAG AAAACCTGT GAGCACACCT CCTCACC 57
 ATG GAC TGG ACC TGG AGG ATC CTC TTC TTG GTG GCA GCA GCT ACA A 103
 Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr
 1 5 10 15
 GTAAGGGGCT TCCTAGTCTC AAAGCTGAGG AACGGATCCT GGTTCACTCA AAGAGGATTT 163
 TATTCTCTCC TGTGTTCTCT CCACAG GT GCC CAC TCC CAG GTG CAG CTG GTG 215
 Ser Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val
 20
 CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AAG GTC TCC 263
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
 25 30 35 40
 TGC AAG GCT TCT GGA TAC ACC TTC ACC AGT TAT GAT ATC AAC TGG GTG 311

-41-

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn Trp Val

45 50 55

CGA CAG GCC ACT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA TGG ATG AAC CCT 359

Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro

60 65 70

AAC AGT GGT AAC ACA GGC TAT GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC ACC 407

Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr

75 80 85

ATG ACC AGG AAC ACC TCC ATA AGC ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGC AGC 455

Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser

90 95 100

CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GG CACAGTGTGA 506

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

105 110 115

AAAACCACAT CCTCAGAGAG TCAGAAACCC CTAGGGGAGA AGGCAGCTTC TGCTGGGC 564

配列番号 : 9

配列の長さ : 6 4 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CAAAATAGGGC CCTCCCTCTG CTGATGAAAA CCAGCCCAGC CCTGACCCTG CAGCTCTGGG 60

AGAGGAGCCC CAGCCCTGAG ATTCCAGGT GTTCCATTC AGTGATCAGC ACTGAACACA 120

GAGGACTCAC C ATG GAG TTG GGA CTG AGC TGG ATT TTC CTT TTG GCT ATT 170

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Leu Ala Ile

-42-

1	5	10	
TTA AAA G GTGATTCATG GAGAAATAGA GAGATTGAGT GTGAGTGGAC ATGAGTGGAT			227
Leu Lys			
15			
TTGTGTGGCA GTTCTGACC TTGGTGTCTC TGTGTTTGCA G GT GTC CAG TGT			279
Gly Val Gln Cys			
GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG			327
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
20	25	30	35
TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT			375
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr			
40	45	50	
GCC ATG CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC			423
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
55	60	65	
TCA GGT ATT AGT TGG AAT AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG			471
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val			
70	75	80	
AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT			519
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
85	90	95	
CTG CAA ATG AAC AGT CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT			567
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
100	105	110	115
GCA AAA GAT A CACAGTGAGG GGAAGTCAGC GAGAGCCCAG AAAAAACCT			617
Ala Lys Asp			
CCTGCAGGAA GACAGGAGGG GCC			640

-43-

配列の長さ：630

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (*Homo sapiens*)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

```

AGCTCCACCC TTCTCTGTGT TGAAAAGCCG AGCATGGGGA CCTAGTTCAG TGACTCCTGC   60
GCCCCACCAC ATG GAG CTT TAC TCC ACG CTT CTC CTG CTG ACT GTC CCT   109
      Met Glu Leu Tyr Ser Thr Leu Leu Leu Leu Thr Val Pro
            1             5             10

TCC T GTGAGTTCAG TGGTCAGGGA ATCCTTCAGG GGTGAAACAC CTGTTCTTTT   163
Ser

CTTTGTGGGC TTCATCTTCT TATGCTTTCT CCACAG GG GTC TTA TCC CAG GTC   216
                        Trp Val Leu Ser Gln Val
                                15             20

ACC TTG AAG GAG TCT GGT CCT GCA CTG GTG AAA CCC ACA CAG ACC CTC   264
Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu
            25             30             35

ATG CTG ACC TGC ACC TTC TCT GGG TTC TCA CTC AGC ACT TCT GGA ATG   312
Met Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met
            40             45             50

GGT GTG GGT TAG ATC TGT CAG CCC TCA GCA AAG GCC CTG GAG TGG CTT   360
Gly Val Gly      Ile Cys Gln Pro Ser Ala Lys Ala Leu Glu Trp Leu
            55             60             65

GCA CAC ATT TAT TAG AAT GAT AAT AAA TAC TAC AGC CCA TCT CTG AAG   408
Ala His Ile Tyr      Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
            70             75             80

```

-44-

AGT AGG CTC ATT ATC TCC AAG GAC ACC TCC AAG AAT GAA GTG GTT CTA 456
 Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Glu Val Val Leu
 85 90 95

ACA GTG ATC AAC ATG GAC ATT GTG GAC ACA GCC ACA CAT TACTGTGCAA 505
 Thr Val Ile Asn Met Asp Ile Val Asp Thr Ala Thr His
 100 105 110

GGAGACCACA GAGACAGAGC CCAGGGTGCC TCTTGACAA GACCCAGGCT GCTTCTCAGT 565
 GGGCTCCCT CCCACCTCT GCAGAACAGG AAAGTGTGGC TGAGATGCCA TTTCCTGTCA 625
 GGGTC 630

配列番号 : 1 1

配列の長さ : 7 1 5

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CACCCAGGC TTTACACTTT ATGCTTCCGG CTCGTATGTT GTGTGGAATT GTGAGCGGAT 60
 AACAAATTTCA CACAGGAAAC AGCTATGACC ATGATTACGC CAAGCTTGCA TGCCTGCAGG 120
 TCGACTCTAG AGGATCCCCG GGTACCGAGC TCGAATTCCC AGGAGTTTCC ATTCCGTGAT 180
 CAGCACTGAA CACAGAGGAC TCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC 232
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe
 1 5

CTT GTT GCT ATA ATA AAA G GTGATTATG GAGAACTAGA GACATTGAGT 281
 Leu Val Ala Ile Ile Lys
 10 15

GGACGTGAGT GAGATAAGCA GTGAATATAT GTGGCAGTTT CTGACTAGGT TGTCTCTGTG 341

-45-

TTTGAG GT GTC CAG TGT CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC	389		
Gly Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly			
20	25		
TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA	437		
Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly			
30	35	40	45
TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG	485		
Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly			
50	55	60	
AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TAC ATT AGT AGT AGT GGT AGT ACC ATA	533		
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile			
65	70	75	
TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGG GAC AAC	581		
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn			
80	85	90	
GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC	629		
Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp			
95	100	105	
ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAAGTCAGT	675		
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg			
110	115		
GTGAGCCCAG ACACAAACCT CCCTGCAGGG GGTCCCTTGG	715		

配列番号 : 1 2

配列の長さ : 6 6 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

-46-

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GGATTGGGCT TTGAGCTAAG GANAGGCTTT GTCNNATGAA TATNCGAATA TACTGATATC 60

CACTGAGNTG AATATGTTCT GTNCCCTGAG AGAATCACCT GAGAGAATCC CCTGAGAGCA 120

CATCTCCTC ATG GNC TGG ACC TAC AAG ATC CTC TTC TTG GTG GCA GCA GCC 171

Met Xaa Trp Thr Tyr Lys Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala

1

5

10

ACA G GTAAGCAGTT CCCAGGTCCA AGTAATGAGG AGGGGATTGA GTCCAGTCAA 225

Thr

15

GGGGGCTTTC ATCCACTCCT GTGTCCTCCC CACAG GT GCC CAC TCC CAG GTG CAG 280

Gly Ala His Ser Gln Val Gln

20

CTG GTG CAA TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AAG 328

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys

25

30

35

GTC TCC TGC AAG GCT TCT GGA TAC ACC TTC ACC TAC TGC TAC TTG CAC 376

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Cys Tyr Leu His

40

45

50

TGG GTA TGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAA TGG ACA GGA TTT TAG 424

Trp Val Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Thr Gly Phe

55

60

65

TTA TTT GAG AGA TTT TTC ATA CAA CAT TTA TTC TGT AAG CAA ATT TCA 472

Leu Phe Glu Arg Phe Phe Ile Gln His Leu Phe Cys Lys Gln Ile Ser

70

75

80

GGG ATT GTA GAA TGA ATC ATA TTA ACA AAT CTG ACA CAG AAC TTC CTC 520

Gly Ile Val Glu Ile Ile Leu Thr Asn Leu Thr Gln Asn Phe Leu

85

90

95

-47-

TGA ATC AAT CTT TGT AAA CAT CAA TTT CTG AAT CAA TGT TGT NAA TAT 568
 Ile Asn Leu Cys Lys His Gln Phe Leu Asn Gln Cys Cys Xaa Tyr
 100 105 110
 TTC AGA ACA CAA GCA CAA NTT CAC ATT TNA ACT CTA CTT TNA TCT CTA 616
 Phe Arg Thr Gln Ala Gln Xaa His Ile Xaa Thr Leu Leu Xaa Ser Leu
 115 120 125 130
 TTT AAA ANA TAT CAA AAA NTC TCA TCN NGT GCA TGT AAC GTT TG 660
 Phe Lys Xaa Tyr Gln Lys Xaa Ser Ser Xaa Ala Cys Asn Val
 135 140

配列番号 : 13

配列の長さ : 819

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AATAAAAAA TGATAGTTGT TAAATGTTTA TCGCAGAACA ATTCCAAATA AGGCAGCATT 60
 TTCCCCAAAT ACAATCATTG TCATCCAAAA TCCCCAGGA CGCTCTCATC TACTCTGCCC 120
 CTGCCTTCAC CTCAGATGTC CCACCCAGA GCTTGCTATA TAGTAACAGA CATGCAAATA 180
 GTTGACTCCC TCTCCTGATG AAAACCAGCC CAGCCCTGAC CCTGCAGCTC TGGGAGTGGA 240
 GCCCCAGCCT TGGGATTCCC AAGTGTTTGT ATTCAGTGAT CAGGACTGAA CACACAGGAC 300
 TCACC ATG GAG TTG GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA GAA 350
 Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
 1 5 10 15
 G GTGATTCATG GAGAACTAGA GATATTGACT GTGAATGGGC ATGAATGAGA 401
 GAAACAGTGG GTATGTGTGG CAATTTCTGA CTTTTGTGTC TCTGTGCCTT GCAG GT 457

-48-

Gly

GTC CAG TGT GAG GTG CAT CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG	505
Val Gln Cys Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
20 25 30	
CCT GGG GGG GCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC	553
Pro Gly Gly Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
AGT AAC TAC GAC ATG CAC TGG GTC CGC CAA GCT ACA GGA AAA GGT CTG	601
Ser Asn Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
GAG TGG GTC TCA GCC AAT GGT ACT GCT GGT GAC ACA TAC TAT CCA GGC	649
Glu Trp Val Ser Ala Asn Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly	
65 70 75 80	
TCC GTG AAG GGG CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAA AAT GCC AAG AAC TCC	697
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
TTG TAT CTT CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GGG GAC ACG GCT GTG TAT	745
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr	
100 105 110	
TAC TGT GCA AGA GA CACAGTGAGG GGAAGTCAGT ATGAGCCCAG ACACAAACCT	799
Tyr Cys Ala Arg	
115	
CCCTGCAGAA TGCCTGGGGG	819

配列番号 : 14

配列の長さ : 816

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

-49-

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```
AGNGANGAAG GNAGTGATCA CTGTGATCTT TTCNCCAAGT TCACCATTTC NCTGAAGGTG   60
AGCACAGGTC CTCCTGCATG TGTTCAAACA AAAGNNNNAG AGACTACCTG GTAAGTGAGG   120
TGCTCACCTG GTTCTGGATG TTTGGTCTGT CTCCTCCCCT CTGTTGCCCC ACACAAGGTC   180
AGCCCACTCT TTCCAGGTCC GAAGAAGAGA GCACAGGTTT GTCCTGATTA TATGACTCAC   240
CCAGCTTCTG ATGACTCTCC TGTTGCCAGC GTCCATGGCC TCAGTGAAGG TCTCCTGCAA   300
AGCTCTGGAT ACACCTTCGC CAGCTACGAC ATTCACTGTG TGTGACAGGC CCCTGGATAA   360
GGGTTTGANT GGATGGTAGG GAGCTACTCT GGCAATGGTA ACACAGGCTA TGCACAGAAG   420
TTTCAGGGCA GAGTCACCAT GACCAGGGAC ACGTCCACGA GCACAGCCTA CATGGAGCTG   480
AGCAGTCAGA GATCTGAGGA CATAGATGTG TACTACTGTG CGANACACAC AGTGTGACAN   540
CCCACATCCT GAGAGAGTCA GAAATCCTGA GGGAGGTGGC AGCAGTGCTA GGCTTGAGAG   600
ATGACAGGGA TTTTATTTGC TTTNCCGGCT TTTTNGNN AGCGAGGTTA NTTCATTACA   660
GANNNNNGGA AAATAGAAAT GTGTATGGAC TCTAATTATG TGGGAAATTT CCATACAAC   720
TTGGTTCTCT TNGNNNTTC AGGGGTNGGA NNCAATCAAT TAATAACCTG ATAAAGATTC   780
GAGTCGTACC CNGGATCCCT GNTTCGCCTG AGNATA                               816
```

配列番号 : 1 5

配列の長さ : 5 3 5

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```
CACAGAGGAC TCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG ATT TTC CTT CCT GCT   51
```

-50-

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Pro Ala

1 5 10

ATT TTA AAA G GTGATTTATG GAGAACTAGA GAGATTAAGT GTGAGTGGAC 101

Ile Leu Lys

15

GTGAGTGAGA GAAACAGTGG ATATGTGTGG CAGTTTCTGA TCTTAGTGTC TCTGTGTTG 161

CAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GCC TTG 208

Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu

20 25 30

GTA AAG CCT GGG GGG TCC CTT AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC 256

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

ACT TTC AGT AAC GCC TGG ATG AGC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG 304

Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

GGG CTG GAG TGG GTT GGC CGT ATT AAA AGC AAA ACT GAT GGT GGG ACA 352

Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr

65 70 75

ACA GAC TAC GCT GCA CCC GTG AAA GGC AGA TTC ACC ATC TCA AGA GAT 400

Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

80 85 90

GAT TCA AAA AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AAA ACC GAG 448

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu

95 100 105 110

GAC ACA GCC GTG TAT TAC TGT ACC ACA GA CACAGTGAGG GGAGGTCAGT 497

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr

115

GTGAGCCCGG ACACAAACCT CCCTGCAGGG GCGCGCGG 535

-51-

配列番号 : 1 6

配列の長さ : 5 4 2

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

ATTGGGTCAA CAGCAATAAA CAAATTACC ATG GAA TTT GGG CTG AGC TGG GTT	53
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val	
1 5	
TTT CTT GCT GGT ATT TTA AAA G GTGATTCATG GAGAACTAAG GATATTGAGT	105
Phe Leu Ala Gly Ile Leu Lys	
10 15	
GAGTGGACAT GAGTGAGAGA AACAGTGGAT ATGTGTGGCA GTTCTGACC AGGGTGTCTC	165
TGTGTTTGCA G GT GTC CAG TGT GAG GTA CAA CTG GTG GAG TCT GGG GGA	214
Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly	
20 25	
GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT	262
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser	
30 35 40	
GGA TTC ACC TTC AGT AAC AGT GAC ATG AAC TGG GCC CGC AAG GCT CCA	310
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Asp Met Asn Trp Ala Arg Lys Ala Pro	
45 50 55 60	
GGA AAG GGG CTG GAG TGG GTA TCG GGT GTT AGT TGG AAT GGC AGT AGG	358
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg	
65 70 75	

-52-

ACG CAC TAT GTG GAC TCC GTG AAG CGC CGA TTC ATC ATC TCC AGA GAC	406
Thr His Tyr Val Asp Ser Val Lys Arg Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp	
80 85 90	
AAT TCC AGG AAC TCC CTG TAT CTG CAA AAG AAC AGA CGG AGA GCC GAG	454
Asn Ser Arg Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Lys Asn Arg Arg Arg Ala Glu	
95 100 105	
GAC ATG GCT GTG TAT TAC TGT GTG AGA AA TCCTGTGAGG GGACACAAGT	503
Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg	
110 115	
GCGAGCCCAG ACACAAACCT CCTGCAGGAA CACTGGGCG	542

配列番号 : 1 7

配列の長さ : 5 9 1

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

ACATCCCTCC TCTATAGAAG CCCCTGAGAG CACAGCTCCT CACC ATG GAC TGT ACC	56
Met Asp Cys Thr	
1	
TGG GGG ATC CTC TTC TTG GTG GCA TCT NCC ACA G GTAAGGGGCT	100
Trp Gly Ile Leu Phe Leu Val Ala Ser Xaa Thr	
5 10 15	
CCCAAGTCCT AGTGATGAGG AGGGGATTGA GTCCAGTCAA GGGGGCTTTT ATCATCTCCT	160
CCCTTCTCCT CACAG AT GTC CAT TCC CAG GTT CAG CTG TTG CAG CCT GGG	210

-53-

Asp Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly

20

25

GCT GAG GTG AAG AAG CCT GCG TCC TCA GTG AAG GTC TCC TGG CCA GGC 258

Ala Glu Val Lys Lys Pro Ala Ser Ser Val Lys Val Ser Trp Pro Gly

30

35

40

TTC CAG ATA CAC CTT CAC CAA ATA CTT TAC ACA GTG GGT GCG ACA GGG 306

Phe Gln Ile His Leu His Gln Ile Leu Tyr Thr Val Gly Ala Thr Gly

45

50

55

CCC TGG ACA AGG GCA TAG TGG TTG GGA TGC ATC AAC CCT TAC AAT GAT 354

Pro Trp Thr Arg Ala Trp Leu Gly Cys Ile Asn Pro Tyr Asn Asp

60

65

70

AAC ACA CAC TAC GCA CAG AAG TTC CGG GGC AGA GTC ACC ATT ACC AGT 402

Asn Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser

75

80

85

90

GAC AGG TCC GTG AGC ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGC AGT CTG AGA TCT 450

Asp Arg Ser Val Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser

95

100

105

GAA GAC ATG GTC GTG TAT TCC TGT GTG AGA GA CACAGTGCGA AAACCCACAT 502

Glu Asp Met Val Val Tyr Ser Cys Val Arg

110

116

CCTGAGAGTG TCAGAAACCC CAGGAAGGAG GCACCTGTGC TGACACAGAG GGAGATGACA 562

AAGATTATTA GATTAACGAT TTTCTTAGA 591

配列番号 : 1 8

配列の長さ : 5 3 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

-54-

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株C G M 1

配列

CAAACACCCC TCCTGGGAG AATCCCCTAG ATCACAGCTC CTCACC ATG GAC TGG	55
Met Asp Trp	
1	
ACC TGG AGC ATC CTT TTC TTG GTG GCA GCA CCA ACA G GTAACGGACT	102
Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr	
5 10 15	
CCCCAGTCCC AGGGCTGAGA GAGAAACCAG GCCAGTCATG TGAGACTTCA CCCACTCCTG	162
TGTCCTCTCC ACAG GT GCC CAC TCC CAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGA	211
Gly Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly	
20 25	
GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCT	259
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala	
30 35 40	
TCT GGT TAC ACC TTT ACC AGC TAT GGT ATC AGC TGG GTG CGA CAG GCC	307
Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala	
45 50 55	
CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA TGG ATC AGC GCT TAC AAT GGT	355
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly	
60 65 70 75	
AAC ACA AAC TAT GCA CAG AAG CTC CAG GGC AGA GTC ACC ATG ACC ACA	403
Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr	
80 85 90	
GAC ACA TCC ACG AGC ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGG AGC CTG AGA TCT	451
Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser	
95 100 105	

-55-

GAC GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGTGA AAACCCACAT 503
 Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 110 115
 CCTGAGGGTT TCAGAAACCC CAGGGAGGAG GCAGCT 539

配列番号：19

配列の長さ：727

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

AGATTTAAGA ACCTTGCACC TGGTACCCGT TGCTCTTCTT GTAACCATTT GTCTTTTAAG 60
 TTGTTTATCA CTCTGTAAC TTTTGATTA TTTTGATTCT TGCATGTTTT TACTTCTGTA 120
 AAATTATTAC ATTTGAGTCC CTCTCCCCTT CCTAAACCTA GGTATAAAAT TTAATCGAGC 180
 CCCTTCCTCG TGGCCGAGAG AATTTGAGC ATGAGCTGTC TCTTTGGCAG CCGGCTTAAT 240
 AAAGGACTCT TAATTCGTCT CAAAGTGTGG CGTTTTCTTA ACTCACCTGG GTACAACAGT 300
 GCAGCTGGTG GAGTCTGGGG GAGGCTTGGT AGAGCCTGGG GGGTCCCTGA GACTCTCCTG 360
 TGCAGCCTCT GGATTCACCT TCAGTAACAG TGACATGAAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG 420
 AAAGGGGCTG GAGTGGGTAT CGGGTGTTAG TTGGAATGGC AGTAGGACGC ACTATGCAGA 480
 CTCTGTGAAG GGCCGATTCA TCATCTCCAG AGACAATTCC AGGAACTTCC TGTATCAGCA 540
 AATGAACAGC CTGAGGCCCG AGGACATGGC TGTGTATTAC TGTGTGAGAA AACTGTGAG 600
 AGGACGGAAG TGTGAGCCCA GACACAAACC TCCTGCAGGA ACGTTGGGGG AAATCAGCTG 660
 CAGGGGGCGC TCAAGACCCA CTCATCAGAG TCAACCCAG AGCAGGTGCA CATGGAGGCT 720
 GGCTTTT 727

配列番号：20

-56-

配列の長さ : 5 1 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GGACTCGCC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT 48

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile

1

5

10

TTA AAA G GTGATTCATG GATCAATAGA GATGTTGAGT GTGAGTGAAC ACGAGTGAGA 105

Leu Lys

15

GAAACAGTGG ATTTGTGTGG CAGTTTCTGA CCAGGGTGTC TCTGTGTTTG CAG GT GTC 163

Gly Val

CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGT GTG GTA CGG CCT 211

Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro

20

25

30

GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT 259

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp

35

40

45

GAT TAT GGC ATG AGC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG 307

Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50

55

60

65

TGG GTC TCT GGT ATT AAT TGG AAT GGT GGT AGC ACA GGT TAT GCA GAC 355

Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp

70

75

80

TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC 403

-57-

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser	
85 90 95	
CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCC TTG TAT	451
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr	
100 105 110	
CAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAAGCCAGT GAGAGCCCAG ACACAAACGT	505
His Cys Ala Arg	
115	
CCCTGCAGG	514

配列番号 : 2 1

配列の長さ : 5 1 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AGGATTCACC ATG GAA CTG GGG CTC CGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT	49
Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Val Ala Ile	
1 5 10	
TTA GAA G GTGAATCATG GAAAAGTAGA GAGATTTAGT GTGTGTGGAT ATGAGTGAGA	106
Leu Glu	
15	
GAAACGGTGG ATGTGTGTGA CAGTTTCTGA CCAATGTCTC TCTGTTTGCA G GT GTC	162
Gly Val	
CAG TGT GAG GTG CAA CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC CTG GTC AAG CCT	210
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro	

-58-

20	25	30	
GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT			258
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser			
35	40	45	
AGC TAT AGC ATG AAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG			306
Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
50	55	60	65
TGG GTC TCA TCC ATT AGT AGT AGT AGT AGT TAC ATA TAC TAC GCA GAC			354
Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp			
70	75	80	
TCA GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCA			402
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser			
85	90	95	
CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT			450
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
100	105	110	
TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAAGTCAGT GTGAGCCCAG ACACAAACCT			504
Tyr Cys Ala Arg			
115			
CCCTGCAGGG GTCCC			519

配列番号 : 2 2

配列の長さ : 6 0 6

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

-59-

配列

CTACAGCTCT GGGAGAGGAC CCCAGCCCT GGGATTTTCA GATGTTTCA TTTGGTGATC 60
 AGGACTGAAC ACAGAGGACT CACC ATG GAG TCA TGG CTG AGC TGG GTT TTT 111
 Met Glu Ser Trp Leu Ser Trp Val Phe
 1 5
 CTT GCC GCT ATT TTA AAA G GTAATTCATT GAGAACTATT GAAATTGAGT 160
 Leu Ala Ala Ile Leu Lys
 10 15
 GTGAGCGGAT AAGAGTGAGA GAAACAGTGG ATACGTGTGG CAGTTTCTGA CCAGGGTTTC 220
 TTTTGTGTTG CAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAT CTG GTG GAG TCT GGG GGA 271
 Gly Val Gln Cys Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly
 20 25
 GCC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT 319
 Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 30 35 40
 GGA TTC ACC TTC AGT TAC TAC TAC ATG AGC GGG GTC CGC CAG GCT CCC 367
 Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Tyr Met Ser Gly Val Arg Gln Ala Pro
 45 50 55 60
 GGG AAG GGG CTG GAA TGG GTA GGT TTC ATT AGA AAC AAA GCT AAT GGT 415
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly
 65 70 75
 GGG ACA ACA GAA TAG ACC ACG TCT GTG AAA GGC AGA TTC ACA ATC TCA 463
 Gly Thr Thr Glu Thr Thr Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 80 85 90
 AGA GAT GAT TCC AAA AGC ATC ACC TAT CTG CAA ATG AAG AGC CTG AAA 511
 Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Thr Tyr Leu Gln Met Lys Ser Leu Lys
 95 100 105
 ACC GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT TCC AGA GA CACAGTGAGG 556
 Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg

-60-

110

115

GGAGGTCAGT GTGAGCCCGG ACACAAACCT CCCTGCAGGG GCGCGCGGGG 606

配列番号 : 2 3

配列の長さ : 5 1 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GAACTCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG CTT TTT CTT GTG GCT AAA 48

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Lys

1

5

10

ATA AAA G GTAATTCATG GAGAAATAGA AAAATTGAGT GTGAATGGAT AAGAGTGAGA 105

Ile Lys

15

GAAACAGTGG ATACGTGTGG CAGTTTCTGA CCAGGGTTTC TTTTGTGTTG CAG GT 160

Gly

GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG 208

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20

25

30

CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT 256

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35

40

45

AGC AGC TAT GCC ATG AGC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG 304

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50

55

60

配列番号：24

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類: Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

CCCAGAGACC ATCACACAAC AGCCACATCC CTCCCCTACA GAAGCCCCCA GAGCGCAGCA 60
CCTCACC ATG GAC TGC ACC TGG AGG ATC CTC TTC TTG GTG GCA GCA GCT 109
Met Asp Cys Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala
1 5 10
ACA G GCAAGAGAAT CCTGAGTTCC AGGTCTGATG AGGGGACTGG GTCCAGTTAA 163
Thr

-62-

15
 GTGGTGTCTC ATCCACTCCT CTGTCCTCTC CACAG GC ACC CAC GCC CAG GTC CAG 218
 Gly Thr His Ala Gln Val Gln

20
 CTG GTA CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AAG 266
 Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys

25 30 35
 GTC TCC TGC AAG GTT TCC GGA TAC ACC CTC ACT GAA TTA TCC ATG CAC 314
 Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His

40 45 50
 TGG GTG CGA CAG GCT CCT GGA AAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA GGT TTT 362
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe

55 60 65 70
 GAT CCT GAA GAT GGT GAA ACA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA 410
 Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

75 80 85
 GTC ACC ATG ACC GAG GAC ACA TCT ACA GAC ACA GCC TAC ATG GAG CTG 458
 Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu

90 95 100
 AGC AGC CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCA ACA GA 505
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

105 110 115
 CACAGTGTGA AAACCCACAT CCTGAGAGCG TCAGAAACCC TGAGGAATGA GGCAGCTGTG 565
 CTGAGGCTGA GGAGATGACA GGATTTATGA AGTTT 600

配列番号 : 2 5

配列の長さ : 6 5 5

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

-63-

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株C G M 1

配列

```

ATTCACGTTT TCGAGCTCGG TACCCGGGGG ATCCTCTAGA GTCGACCTGC AGCTCTGGGA   60
GAGGAGCCCA GCGCCCGAAT TCCCAGGTGT TTTCATCTGG TGATCAGCAC CGAACACAGA  120
GGACTCACCA TGG AGT TTG TGC TGA GCT GGG TTT TCC TTG TTG CTA TTT TAA 172

      Trp Ser Leu Cys      Ala Gly Phe Ser Leu Leu Leu Phe
            1              5              10

AAC GTGATCTATA GAGAACTAGA GATATTGAGT ATGAATGGAT ATGAGTGAGA           225
Asn

AACAGTGGAT ACGTGTGGCA GTTTCTGACC GGGGTGTCTC TGTGTTTGCA G GTA TCC   282
                                   Val Ser
                                   15

AGT GTG AGA TGC AGC TGG TGG AGT CTG GGG GAG GCT TGC AAA AGC CTG   330
Ser Val Arg Cys Ser Trp Trp Ser Leu Gly Glu Ala Cys Lys Ser Leu
            20              25              30

CGT GGT CCC CGA GAC TCT CCT GTG CAG CCT CTC AAT TCA CCT TCA GTA   378
Arg Gly Pro Arg Asp Ser Pro Val Gln Pro Leu Asn Ser Pro Ser Val
            35              40              45

GCT ACT ACA TGA ACT GTG TCC GCC AGG CTC CAG GGA ATG GGC TGG AGT   426
Ala Thr Thr      Thr Val Ser Ala Arg Leu Gln Gly Met Gly Trp Ser
            50              55              60

TGG TTT GAC AAG TTA ATC CTA ATG GGG GTA GCA CAT ACC TCA TAG ACT   474
Trp Phe Asp Lys Leu Ile Leu Met Gly Val Ala His Thr Ser      Thr
            65              70              75

CCG GTA AGG ACC GAT TCA ATA CCT CCA GAG ATA ACG CCA AGA ACA CAC   522
Pro Val Arg Thr Asp Ser Ile Pro Pro Glu Ile Thr Pro Arg Thr His

```

CAG GTC ACC TTG AAG GAG TCT GGT CCT GTG CTG GTG AAA CCC ACA GAG 211

-65-

[illegible]

配列番号：27

配列の長さ : 5 8 7

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類: Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

-66-

配列

```

TGAGAGCATC ATCCAACAAC CACAACCTCTC CTCAGAAGAA GCCCCTAGAC CACAGCACCT 60
CAAC ATG TAC TGG ACC TGG AGG ATC CTC TTC TTG GTG GCA GCA GCA ACA 109
    Met Tyr Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr
        1             5             10             15
G GTAAGGGACC TCCCAGTCAC CGGGCTGAGA GAGAAACCAG GCCAGTCAAG 160
TGAGACTTCA CGCACTCCTG TCTCCTCTCC ACAG GT GTC CAC TCA CAG GTG CAG 214
                                Gly Val His Ser Gln Val Gln
                                    20
CTG GTG CAG TCT GGG CCT GAG GTG AAG AAG CCT GGA GCC TCA TTG AAG 262
Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu Lys
        25             30             35
GTT TCC TGC AAG GCT TCT GGA TAC ACC TTC ACA AGC TAT GCT ATC AGC 310
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Ile Ser
        40             45             50
TGG GTA TGA CAG GCC CAT GGA CAA GGG CTT GAG GAA ATG GGA TGG ATC 358
Trp Val    Gln Ala His Gly Gln Gly Leu Glu Glu Met Gly Trp Ile
    55             60             65
AAC ACC AAC ACT GGG AAC CTA ACG TAT GCC CAG GGC TTC ACA GGA CGG 406
Asn Thr Asn Thr Gly Asn Leu Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr Gly Arg
    70             75             80             85
TTT GTC TTC TCC ATG GAC ACC TCC GTC AGC ATG GCA TAT CTT CAT ATC 454
Phe Val Phe Ser Met Asp Thr Ser Val Ser Met Ala Tyr Leu His Ile
                90             95             100
AGC AGC CTA AAG GCT GAG GAC ACG TGC AAG AGG CACAGTGTGG AAACCCACAT 507
Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Cys Lys Arg
                105             110
CCTGAGAGAA CCAGAAATCC TGAGGGAGGA GGCAGCTGTG CTGAGCTGAG GCAGTGACAG 567

```


-67-

GGACAACGTG GCTGCACCCT

587

配列番号 : 2 8

配列の長さ : 6 2 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CATCCCTTTT CACCTCTCCA TACAGAGGCA CCACCCACAT GCAAATCTCA CTTAGGCACC 60

CAAGGGAAAC CATCACACAT TTCCTTAAAT TCAGGGTCCT GCTCACATGG GAAATACTTT 120

CTGAGAGCTC TGGACCTCCT GTGCAAGAAC ATG AAA CAC CTG TGG TTC TTC CTC 174

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu

1

5

CTG CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTGTCT CAAGGCTGCA GACATGGAGA 226

Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg

10

15

TATGGGAGGT GCCTCTGAGC CCAGGGCTCA CTGTGGGTCT CTCTGTTTAC AG GG GTC 283

Trp Val

CTG TCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT 331

Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro

20

25

30

TCG GAC ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TCT GGT TAC TCC ATC AGC 379

Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser

35

40

45

AGT AGT AAC TGG TGG GGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG 427

Ser Ser Asn Trp Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu

-68-

50	55	60	65	
GAG TGG ATT GGG TAC ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC CCG				475
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro				
70	75	80		
TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATG TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG				523
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln				
85	90	95		
TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GTG GAC ACG GCC GTG TAT				571
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr				
100	105	110		
TAC TGT GCG AGA AA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG ACACAAACC				624
Tyr Cys Ala Arg				
115				

配列番号 : 2 9

配列の長さ : 3 0 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GTCAGATACA CCATGCAGAC TCTGTGAAGG GCAGATTCTC CATCTCCAAA GACAATGCTA	60
AGAACTCTCT GTATCTGCAA ATGAACAGTC AGAGAACTGA GGACATGGCT GTGTATGGCT	120
GTACATAAGG TTCCAAGTGA GGAAACATCG GTGTGAGTCC AGACACAAAA TTTCCTGCAA	180
AAAGAAGAAA GGAGTCTGGG CCAAAGGGGA CACTCAGCAC TCACAAAACA GGTGCAGCCC	240
CACGGCAGGT GCAGATGGAG GGAGGGTAAG GGCTGNTTTC CTTCAGGATC TGTGGGTTTC	300
CTCT	304

-69-

配列番号 : 3 0

配列の長さ : 5 1 2

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GGACTCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTC GTT GCT CTT TTA 51

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu

1

5

10

AGA G GTGATTCATG GAGAAATAGA GAGACTGAGT GTGAGTGAAC ATGAGTGAGA 105

Arg

15

AAAACTGGAT TTGTGTGGCA TTTTCTGATA ACGGTGTCCT TCTGTTTGCA G GT GTC 161

Gly Val

CAG TGT CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT 209

Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro

20

25

30

GGG AGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT 257

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

35

40

45

AGC TAT GGC ATG CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG 305

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50

55

60

65

TGG GTG GCA GTT ATA TCA TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC 353

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

15

-71-

TATGGGAGGT GCCTCTGATC CCAGGGCTCA CTGTGTGTCT CTCTGTTTAC AG GG GTC	283
Trp Val	
CTG CCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT	331
Leu Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro	
20 25 30	
TCA CAG ACC CTG TCC CTC ACC TGT ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC	479
Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser	
35 40 45	
AGT GGT GGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGC CAG CAC CCA GGG AAG GGC	427
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly	
50 55 60 65	
CTG GAG TGG ATT GGG TAC ATC TAT TAC AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC	475
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn	
70 75 80	
CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTT ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCT AAG AAC	523
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn	
85 90 95	
CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACT GCC GCG GAC ACG GCC GTG	571
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val	
100 105 110	
TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG	618
Tyr Tyr Cys Ala Arg	
115	
ACACAAACCT CCC	631

配列番号 : 3 2

配列の長さ : 3 4 1

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

-72-

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

ACCAGTCTCC AGGCAAGGGG CTGGAGTGAG TAATAGATAT AAAAGATGAT GGAAGTCAGA   60
TACACCATGC AGACTCTGTG AAGGGCAGAT TCTCCATCTC CAAAGACAAT GCTAAGAACT  120
CTCTGTATCT GCAAATGAAC ACTCAGAGAG CTGAGGACGT GGCCGTGTAT GGCTATACAT  180
AAGGTCCCAA GTGAGGAAAT ATCGGTGTGA GTCCAGACAC AACATTTTCCT GCAAAAAGAA  240
GAAAGGAGTC TGGGCCGAAG GGGACACTCA GCACTCACAA AACAGGTGCA GCCCCACGGC  300
AGGTGCAGAT GGAGGGAGGG TAAGGGCTGC TTTTCCTTCA G                        341

```

配列番号：3 3

配列の長さ：5 8 3

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

TGAACACAGA GGA CTCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTC GTT   52
      Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val
              1              5              10
GCT CTT TTA AGA G GTGATTCA TT GGAGAAATAG AGAGACTGAG TGTGAGTGAA   105
Ala Leu Leu Arg
              15
CATGAGTGAG AAAA ACTGGA TTTGTGTGGC ATTTTCTGAT AACGGTGTCC TTCTGTTTGC  165
AG GT GTC CAG TGT CAG GTA CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG      211

```

-73-

Gly Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly Gly Val	
20	25	30
GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC		259
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
35	40	45
ACC TTC AGT AGC TAT GGC ATG CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG		307
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys		
50	55	60
GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA TGG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC		355
Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr		
65	70	75
TAT GCA GAC TCC GCG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC		403
Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser		
80	85	90
ACG AAC ACG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG		451
Thr Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr		
95	100	105
GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA C ACAGTGAGGG GAGGTCATTG TCGCCCCAGA		505
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg		
115		
CACAAACCTC CCTGCAGGAA CGCTGGCGGG AAATCAGCTG CAGGGGGGGC TCAGGAGCCA		565
CTGATCAGAG TCAGCCCT		583

配列番号 : 3 4

配列の長さ : 6 8 7

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類: Genomic DNA

-74-

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株C G M 1

配列

```

AAAAGACTGG GCCCTCCCTC ATCCCTTTTT ACCTATCCAT ACAAAGGCAC CACCCACATG    60
CAAATCCTCA CTTAGGCACC CACAGGAAAT GACTACACAT TTCCTTAAAT TCAGGGTCCA    120
GCTCACATGG GAAGTGCTTT CTGAGAGTCA TGGACCTCCT GCACAAGAAC ATG AAA        176

                                         Met Lys
                                         1
CAC CTG TGG TTC TTC CTC CTC CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTGTCT    226
His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg
          5              10              15
CAGGAATGCG GATATGAAGA TATGAGATGC TGCCTCTGAT CCCAGGGCTC ACTGTGGGTT    286
TCTCTGTTCA CAG GG GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTA CAA CAG TGG GGC GCA    337
          Trp Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala
                    20              25
GGA CTG TTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TAT    385
Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr
          30              35              40
GGT GGG TCC TTC AGT GGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA    433
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
          45              50              55              60
GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC AAT CAT AGT GGA AGC ACC    481
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
                    65              70              75
AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG    529
Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
                    80              85              90
TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCG GAC    577
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp

```


30

-76-

CAG CCT GGG GGA TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC	381
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr	
35 40 45	
TTC AGT AAC AGT GAC ATG AAC TGG GTC CAT CAG GCT CCA GGA AAG GGG	429
Phe Ser Asn Ser Asp Met Asn Trp Val His Gln Ala Pro Gly Lys Gly	
50 55 60	
CTG GAG TGG GTA TCG GGT GTT AGT TGG AAT GGC AGT AGG ACG CAC TAT	477
Leu Glu Trp Val Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr	
65 70 75	
GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ATC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AGG	525
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg	
80 85 90 95	
AAC ACC CTG TAT CTG CAA ACG AAT AGC CTG AGG GCC GAG GAC ACG GCT	573
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala	
100 105 110	
GTG TAT TAC TGT GTG AGA AA CACTGTGAGA GGTCGGAAGT GTGAGCCCAG	623
Val Tyr Tyr Cys Val Arg	
115	
ACACAAACCT CCTGCAGGAA CGTTGGGGGA AATCAGCTGC AGGGGGCGCT CAGGACCCAC	683
TCATCAGAGT CAACCCC	700

配列番号 : 3 6

配列の長さ : 8 0 6

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

-77-

配列

TGACACTAAC TCCCCCAGGA TCTCACATCT GCTCTGGANA CGGCTCTCCT GTTGTCCCTA 60
 CCCCAGAGCT TGCTATAGAG GAGGAGACAT CCACATAGGG CCCTCNCTTG TCCTGATGAA 120
 AACCAGCCTT GCCTGCGTCT ACGGGAGAAG AGCCCCAGTC CAGAAGTACC AGGGGTTTCC 180
 ATTTGGTGGT CAGGTCTCTG AACACAGAGG ACTCACT ATG GAG TTT GGG CTG AGC 235

Met Glu Phe Gly Leu Ser

1 5

TGG GGT TTC CAT GTT GCT AAT GTA AAA G GTGACTCATG GAGAACTAGA 283
 Trp Gly Phe His Val Ala Asn Val Lys

10 15

GATATTGAGT GTGAGTGGAC ACAAGTGAGA GAAACAGTGG ATATGTGTGG CAGGTTCTGA 343
 CCAGGGTGTC TGTGTGTGTT TGCAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAC CTG GTG 394

Gly Val Gln Cys Glu Val His Leu Val

20

GAG TCT TTG GGA GGC TTG TTA TAG CCT GGG GGT CCC TGA GAC TTT CTT 442
 Glu Ser Leu Gly Gly Leu Leu Pro Gly Gly Pro Asp Phe Leu

25 30 35

TTG CAG CCT CTG GAT TCA CCT TTA GTA CCT TTA TTA GGT ACT GGA TGA 490
 Leu Gln Pro Leu Asp Ser Pro Leu Val Pro Leu Leu Gly Thr Gly

40 45 50

GCT GGG TCC ATC AGG CTC CTG GGA AAG GGC TGG AGT AGG TCT CAT TTA 538
 Ala Gly Ser Ile Arg Leu Leu Gly Lys Gly Trp Ser Arg Ser His Leu

55 60 65

TGA GTT GTT GTG TAG GTA GCA CAA GCT ATG CAG ACT CTG TGA AGG GTC 586
 Val Val Val Val Ala Gln Ala Met Gln Thr Leu Arg Val

70 75 80

GAT TCA CCC TCT CCA GAG ATG ATG CCA AGA AAT CAC TGT ATC TGC AAA 634
 Asp Ser Pro Ser Pro Glu Met Met Pro Arg Asn His Cys Ile Cys Lys

85 90 95

-78-

TGA ACA GCG TCA GAG CCG AGG ATA GGT CTG TGT ATT ACT GTG GTG G	680
Thr Ala Ser Glu Pro Arg Ile Gly Leu Cys Ile Thr Val Val	
100 105 110	
CATTGTGTGC ATCCCTTGTT TAGGTACATG CAGAGATGCT GCTTTGGTGT GTTCAGGGGC	740
TCCTGTTTTG GGGACACCAA TTTTGGAGTT TGCAGTATCC TTGAGTCCAG TACGTTCATG	800
GTGGCA	806

配列番号 : 3 7

配列の長さ : 5 0 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GGAATCACC ATG TTG TTT GGA CTG AGC TGG CCG TTC CGA TTT ACT ATT TTA	51
Met Leu Phe Gly Leu Ser Trp Pro Phe Arg Phe Thr Ile Leu	
1 5 10	
AGG G GTGACACGTG AAGCACTACA GATATTGCTC GTGAGTGGAT ATTAGAGAAA	105
Arg	
15	
CAGTGGATAT GTGTGGCAGT TTCTGACCAG GATGTCTCTG TGTTTACAG GT GTG CAG	162
Gly Val Gln	
TAT GAG GTG CAG CTG GTA GAG TCT GGG GGA GAC TTG GTA CAG CTG TGG	210
Tyr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Leu Trp	
20 25 30	
TGG GTC CTG AGA CTC TCA TGT GCA GCC TGT GGA TTC ATC TTG AGA AGC	258
Trp Val Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Cys Gly Phe Ile Leu Arg Ser	

-79-

35	40	45	50	
AAC TGG TCC CAC CGG GCT TCA CGA AAG GGG CTG GCA TGG AAT GAC ATG				306
Asn Trp Ser His Arg Ala Ser Arg Lys Gly Leu Ala Trp Asn Asp Met				
55	60	65		
GTC TCA TAC ATT AGT GCT AGT GGT GGT AGT CTA TAC TAT GCA GAC ACT				354
Val Ser Tyr Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Leu Tyr Tyr Ala Asp Thr				
70	75	80		
GAA GGG TAG ATT CAC CAT CTC TAG AGA CAA TGG CAA GAA CAT GCT GTT				402
Glu Gly Ile His His Leu Arg Gln Trp Gln Glu His Ala Val				
85	90	95		
CTT GCA AAT GAA CAG TCT GAG AGA TGA GGA CTC GGT TGT GTT GAG AGA				450
Leu Ala Asn Glu Gln Ser Glu Arg Gly Leu Gly Cys Val Glu Arg				
100	105	110		
CATGGTGAGG GGAAAATCAG TATGAGCCCA GCCAGAACTC TCCCTGCAGG				500

配列番号 : 3 8

配列の長さ : 5 0 7

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CAACTCATC ATG CAG TTT GTG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GGT ATT TTA				51
Met Gln Phe Val Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Gly Ile Leu				
1	5	10		
AAA G GTGATTCATG GAGAACTACA GATGTTGAGT GTGAGTGGAC ATGAGTGAGC				105
Lys				

-80-

15

CAAACAGTGG GTTTGTGTGG CAGTTTCTGA CCTGGTGTCT CTGTGTTTAC AG GT GTC 162

Gly' Val

CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT 210

Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

20

25

30

AGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC GTC AGT 258

Arg Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser

35

40

45

AGC AAT GAG ATG AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG 306

Ser Asn Glu Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50

55

60

65

TGG GTC TCA TCC ATT AGT GGT GGT AGC ACA TAC TAC GCA GAC TCC AGG 354

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Arg

70

75

80

AAG GGC AGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT 402

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

85

90

95

CTT CAA ATG AAC AAC CTG AGA GCT GAG GGC ACG GCC GCG TAT TAC TGT 450

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Gly Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

100

105

110

GCC AGA TA TACACAGAGG GGAAGTCATT GTGCGCCCAG ACACAAACCT 498

Ala Arg

115

CCCTGTAGG 507

配列番号 : 39

配列の長さ : 800

配列の型：核酸

-81-

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AGAAGAGGAC TCTGGGCTTG GAGAGGGGAG CCCCCAAGA AGAGAACTT GATTCTCCAA 60
 AGGGCACAGC CAGCATTCTC CTCCCAGGGT GAGCTCCAAA AGACTGGCGC CTCTCTCATC 120
 CCTTTTCACT GCTCCGTACA AACGCACNCA CCCCATGCA AATCCTCACT TAGGCGCCCA 180
 CAGGAAGCCA CCACACATTT CCTTAAATTC AGGTCCAACCT CATAAGGGAA ATGCTTTCTG 240
 AGAGTCATGG ATCTCATGTG CAAGAAA ATG AAG CAC CTG TGG TTC TTC CTC CTG 294

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu

1

5

CTG GTG GCG GCT CCC AGA T GTGAGTGTTC CTAGGATGCA GACATGGAGA 343

Leu Val Ala Ala Pro Arg

10

15

TATGGGAGGC TGCCTCTGAT CCCAGGGCTC ACTGTGGGTT TTTCTGTTCA CAG GG GTC 401

Trp Bal

CTG TCC CAG CTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT 449

Leu Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro

20

25

30

TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC 497

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser

35

40

45

AGT AGT AGT TAC TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG 545

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

50

55

60

65

CTG GAG TGG ATT GGG AGT ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC 593

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn

-82-

70	75	80	
CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCC GTA GAC ACG TCC AAG AAC			641
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn			
85	90	95	
CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG			689
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val			
100	105	110	
TAT TAC TGT GCG AGA CA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG			736
Tyr Tyr Cys Ala Arg			
115			
ACAAAAACCT CCCTGCAGGG AGGCTGAGGG GGCGGTCGCA GGTGCAGCTC AGNGCCAGCA			796
GGGG			800

配列番号 : 4 0

配列の長さ : 9 7 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CACAACCTCC ATGAAAAACA ACATAGAAAT TTCTCAAAGA ACTAAAATTA GAATTACCAT	60
TTCTTCCAGT AAGCTGTCCC AGTAGGCATG TTCCTCCCAA ACTTTTATNT CAGAGAATGT	120
TGCCTGCACT CATATGTTTA TTTCAACACC ATTTTCAATA GAAAAGTCAA ATAATCTAAG	180
TGTCAATCAG TGGATGATTA GATAAAATAT GATATNNATG TAAATCATNG GAATACTATG	240
CAGCCAGTAT GGTATGAATT CAGTNGTGAN NCCNAGCCCC TGGACAAGNN GGCTTGAGTG	300
GATGGGATGG ATCATCACCT ACACTGGGAA CCCAACATAT ACCAACGGCT TCACAGGACG	360
GGTTTCTATT CTCCATGGGA CACCTCTGTC AGCATGGCGT ATCTGAAGAT CAGCAGCCTA	420

-83-

AAGGCTGAGG ACACGGCCGC GTATGACTGT ATGAGAGACA CAGGGTGGAA ACCCACATCC 480
 CGAGGGAGTC AGAAACCCCG GGGGAGGAGC CACCTGTTCT GACCTGAGNC AGTGGTCCAA 540
 NCAGTNTCTT TAACNTCCAT ATGATCTCAT TTTTGCATCA TCTTCTACTT TTATATTAGC 600
 TAAGAACTTG GGGTAGACAG GTGCTCCTAA GAGATCCTTA ACTTGCCCAT TTTGATGGGT 660
 TTTCCAGAAG ACGTGAGAAG CCACTTTGTT ANCAAAGCAT CCCAAATCCA TGCCCTGTTN 720
 CTAGATACAT GTGAGCCCAT TTCCTGGTCT TTGCTTAACT GACAAGCTCT CATCAGTGCA 780
 CCTGGGCTAA TTTCACATCA GGTAGAGGAA CGCGTTATAA AGGAAAGCTA ATGTTGTAAT 840
 AGCAATTCCT GCTTAAAAAC CTTAGCTTC ATTGTTTTG TGTAATCCAT CANCAAATTA 900
 TGTTAGTTCA AGGTTCTCAA TGGGAGTTTC TAATAAATAG AAAGGATGTA TAAAGCTTGN 960
 CACTGNCCGT 970

配列番号 : 4 1

配列の長さ : 8 1 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CCCCCTCTC TCCTCAGNCG TCCCATCCCA GAGCTTGGCA TTGTAGTAGG AGACATCCAA 60
 ATAGAGCCCT CCCTCTGCTT ATGAAAACCA GCCCAGCCCT GACCCTGCAG CTGTGGGAGA 120
 GGAGCCCCAG CCCTGGGATT TTCAGGTGCT TTCATTTTGT GATCAGGACT GAACACAGAG 180
 GATTACAC ATG GAG TCA TGG CTG AGC TGG GTT TTT CTT GCC GCT ATT TTA 230

Met Glu Ser Trp Leu Ser Trp Val Phe Leu Ala Ala Ile Leu

1

5

10

AAA G GTAATTCATT GAGAACTATT GAAATTGAGT GTGAGTGGAT AAGAGTGAGA 284

Lys

15

-84-

TAAACAGTGG ATACGTGTGG CAGTTTCTGA CCAGGGTTTC TTTGTGTTTG CAG GT GTC 342
 Gly Val

CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC CAG CCT 390
 Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

20 25 30

GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCA GGA TTC TCC TTT AGT 438
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser

35 40 45

AGC TAT GGC ATG AGC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG 486
 Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

50 55 60 65

TGA GTG GCA CAT ATC TGG AAT GAT GGA AGT CAG AAA TAC TAT GCA GAC 534
 Val Ala His Ile Trp Asn Asp Gly Ser Gln Lys Tyr Tyr Ala Asp

70 75 80

TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACA ATC TCC GAG ACA ATT CTA AGA GCA TGC 582
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Glu Thr Ile Leu Arg Ala Cys

85 90 95

TCT ATC TGC AAA TGG ACA GTC TGA AAG CTA AGG ACA CGG CCA TGT ATT 630
 Ser Ile Cys Lys Trp Thr Val Lys Leu Arg Thr Arg Pro Cys Ile

100 105 110

ACT GTA CCA GA CACAGTGAGA GGAAGTCCGT GTGAGCCCAG ACACAAACCT 681
 Thr Val Pro

CCCTGCAGGG GCACGCGGGG CCACCAGAGG GTGCCCAGGA TCCCCTGAAG ACAGGGACAG 741
 NCCAAAGGCA GGTGCAGATG GNTGTCAAGA GGGTCTTGTG GCTTCGTCTA CATCTAACTG 801
 GTTTCCTGGG TGAGCCTC 819

配列番号 : 4 2

配列の長さ : 4 7 1

配列の型 : 核酸

-85-

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株C G M 1

配列

```

TTGTAGGTGA TTTATGGAGA ATGAGAGATG TTGAGTGCGA GTGGACATGA GTGAGAGAAA   60
CAGTAGATAT GTGTGCCCCG TTCTGACCAG GGTGTCTCTG TGTTTGCAGG CGTCCAGCGT   120
GAGGCGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGAC TTGGTACAAC CTGGGTGGGT CCCCAGAGCT   180
CTCATTTGCA GCTTCTAGAT TCACCTTCAG TGACTTCTGA ATGCACTGGA TCCGCCAGGC   240
TTCTGGGAAA GGGCTGGAGT GGGTTGGCCG TATTAGAACC AAACGTAACA GTTACACGAC   300
AGAATGCGCT GCATCTGTGA AAGGCAGGTT CACCATCTCA AGAGATGATT CAAAGAACAC   360
ACTGTATCTG CAAGTGAATA CCCTGAAAAC CGAGTACACG GCCATCTATT ACTGTACTAG   420
AGACAGTGAG GGGGAGGTTA ACGTAGGCCC ATACACAAAT CTCCCTGCAG G           471

```

配列番号：43

配列の長さ：870

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株C G M 1

配列

```

CATCTGTTAC AGAACTCATT ATATAGTAGG AGACATCCAA ATNGGGTCCC TCCCTCTGCT   60
GATGAAAACC AGCCCAGCCC TGACCCTGCA GCTCTGGGAG AGGAGCCCCA GCCCTGAGAT   120
TCCCAGGTGT TTCCATTCGG TGATCAGCAC TGAACACAGA GAACGCACC ATG GAG TTT   178

```

Met Glu Phe

-86-

GGA CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTA AAA G GTGATTCATG	225
Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys	
5 10 15	
GATAAATAGA GATGTTGAGT GTGAGTGAAC ATGAGTGAGA GAAACAGTGG ATATGTGTGG	285
CAGTGTCTGA CCAGGGTGTC TCTGTGTTTG CAG GT GTC CAG TGT GAA GTG CAG	338
Gly Val Gln Cys Glu Val Gln	
20	
CTG GTG GAG TCT GGG GGA GTC GTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA	386
Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg	
25 30 35	
CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT ACC ATG CAC	434
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Met His	
40 45 50	
TGG GTC CGT CAA GCT CCG GGG AAG GGT CTG GAG TGG GTC TCT CTT ATT	482
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile	
55 60 65 70	
AGT TGG GAT GGT GGT AGC ACA TAC TAT GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA	530
Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg	
75 80 85	
TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC AGC AAA AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG	578
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met	
90 95 100	
AAC AGT CTG AGA ACT GAG GAC ACC GCC TTG TAT TAC TGT GCA AAA GAT	626
Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp	
105 110 115	
A CACAGTGAGG GGAAGTCAGC GAGAGCCCAG AAAAAACCT CGCTGCAGGA	677
AGACAGGAGG GGCCTGGGCT GCAGAGGCCA CTCAAGACAC ACTGAGCATA GGGTAACTC	737
TGGGACAAGT TGCTCAGGAA GGTAAAGAGC TGGTTTCCTT TCAGAGTCTT CACAAATTTT	797
TCCATCTAAC AGTTTCCCCA GGAACCGTTC TAGATCTGTG ATCTTGGATC TGCTGAAACT	857

-87-

GCCTGTGTCA CCT

870

配列番号 : 4 4

配列の長さ : 5 2 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

TCCCCGGGTA CCGAGCTCAA GTGCCAGGAT TCCCAGGTGT TTTCACCTGG TGATCAGAAC 60

TTAACACAGA GGAATCACC ATG TTG TTT GGG CTG AGC TGG GCT TTC CTT GTT 112

Met Leu Phe Gly Leu Ser Trp Ala Phe Leu Val

1

5

10

ACT ATT TTA AGA G GTGATTCATG AAGAACTACA GATATTGTTT GTGAGTGGAT 165

Thr Ile Leu Arg

15

ATTAGAGAAA CAGTGGATAT GTGTGGCAGT TGCTGACCAG GATTTCTCTG TGTTTGCAG 224

GT GTG CAG TAT GAG GTG CAG CTG GTA GAG TCT TTT TTT TTT TTT TTT 271

Gly Val Gln Tyr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Phe Phe Phe Phe Phe

20

25

30

TTT CAC TTT TTA GCG AAC ATC CAT GGG TTA CAA AAT AAT GGG TTG GCT 319

Phe His Phe Leu Ala Asn Ile His Gly Leu Gln Asn Asn Gly Leu Ala

35

40

45

TTT CTT CCA ACA CTT TAC AGA CAC CAT CAA TTT TCC CCT TGC TTA TAA 367

Phe Leu Pro Thr Leu Tyr Arg His His Gln Phe Ser Pro Cys Leu

50

55

60

GGT TTT TAA CCA GAA GAA TGC TGT CAT CAT CTT TCC TGT TCT TTT AGG 415

-88-

Gly Phe	Pro Glu Glu Cys Cys	His His Leu Ser Cys Ser Phe Arg	
	65	70	75
AAG AAT GCC CCC TCA ACT CAT CTC CAC TTG TCT GCA TGT ATT TCT ATT			463
Lys Asn Ala Pro Ser Thr His Leu His Leu Ser Ala Cys Ile Ser Ile			
	80	85	90
TGT CTT GGA CGT TCC CAA CAG CCT CNC GAA CAC TCA CCT CAC CCT ACA			511
Cys Leu Gly Arg Ser Gln Gln Pro Xaa Glu His Ser Pro His Pro Thr			
	95	100	105
ATG CTG CTC GAG GGG GTC			529
Met Leu Leu Glu Gly Val			
110	115		

配列番号 : 4 5

配列の長さ : 7 4 8

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CAGGATCAGG GCTTGAGTCA TCAGCATCTC ACTCTTGCAA AGNCTGATGT GTCGTTTGTG	60
TTCCCTTTCT TATCATCGAC CAGGCTTTGA GCTATGAAAT GCCCTGTCTC ATCAATATNC	120
AAATAACCTG AGATCGACTG AGGTAAATAT GGATATGTCT GTGCCCTGAG AGCATCACCC	180
AACAAACCAC ATCCCTCCTC TAGAGAATCC CCTGAAAGCA CAGCTCCTCA CC ATG GAC	238
	Met Asp
	1
TGG ACC TGG AGA ATC CTC TTC TTG GTG GCA GCA GCC ACA G GTAAGGGGCT	288
Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr	

-89-

5	10	15	
CCCAAGTCCC	AGTGATGAGG	AGGGGATTGA	GTCCAGTCAA GGTGGCTTTT ATCCACTCCT 348
GTGTCCCCTC	CACAG AT GCC TAC TCC CAG ATG CAG CTG GTG CAG TCT GGG 398		
Asp Ala Tyr Ser Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly			
	20	25	
GCT GAG GTG AAG AAG ACT GGG TCC TCA GTG AAG GTT TCC TGC AAG GCT 446			
Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala			
30	35	40	
TCC GGA TAC ACC TTC ACC TAC CGC TAC CTG CAC TGG GTG CGA CAG GCC 494			
Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Arg Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala			
45	50	55	
CCC GGA CAA GCG CTT GAG TGG ATG GGA TGG ATC ACA CCT TTC AAT GGT 542			
Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Thr Pro Phe Asn Gly			
60	65	70	75
AAC ACC AAC TAC GCA CAG AAA TTC CAG GAC AGA GTC ACC ATT ACC AGG 590			
Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg			
80	85	90	
GAC AGG TCT ATG AGC ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGC AGC CTG AGA TCT 638			
Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser			
95	100	105	
GAG GAC ACA GCC ATG TAT TAC TGT GCA AGA TA CACAGTGTGA AAACCCACAT 690			
Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg			
110	115		
CCTGAGACCG TCAGAAACCC CAAGGAGGAG GCAGCTTCAC TGAATGAGGA GGTTACAG 748			

配列番号 : 4 6

配列の長さ : 7 9 9

配列の型 : 核酸

-90-

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CATTTCTTCA AAGCAGGATT AGGGCTTGA CCATCAGCAT CCCACTCCTG TGTGGCAGAT 60
 GGGACATCTA TCTTCTTTCT CCAACCTCGA TCAGGCTTTT GAGGTATGAA ATAATCTGTC 120
 TCATGAATAT GCAAATAACC TTAGATCTAC TGAGGTAAAT ATGGATACAT CTGGGCCCTG 180
 AAAGCATCAT CCAACAACCA CATCCCTTCT CTACAGAAGC CTCTGAGAGG AAAGTTCTTC 240
 ACC ATG GAC TGG ACC TGG AGG GTC TTC TGC TTG CTG GCT GTA GCT CCA G 289

Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro

1

5

10

15

GTAAAGGGCC AACTGGTTCC AGGGCTGAGG AAGGGATTTT TTCCAGTTTA GAGGACTGTC 349
 ATTCTCTACT GTGTCCTCTC CGCAG GT GCT CAC TCC CAG GTG CAG CTG GTG CAG 403

Gly Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln

20

25

TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AAG GTT TCC TGC 451
 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys

30

35

40

AAG GCA TCT GGA TAC ACC TTC ACC AGC TAC TAT ATG CAC TGG GTG CGA 499
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg

45

50

55

CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA ATA ATC AAC CCT AGT 547
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser

60

65

70

GGT GGT AGC ACA AGC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC ACC ATG 595
 Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met

75

80

85

-91-

ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGC AGC CTG	643
Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu	
90 95 100 105	
AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGTGA	691
Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
110 115	
GAAACCACAT CCTCAGAGTG TCAGAAACCC TGAGGGAGGA GTCAGCTGTG CTGAGCTGAG	751
AAAATGACAG GGGTTATTCA GTTTAAGACT GTTTAGAAAA CGGGTTAT	799

配列番号 : 4 7

配列の長さ : 6 2 7

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CCAAATAAAC ACATTAAATG TCAAGATACG CCCAAAACT TATCTGCCTG ACCCCCTAGT	60
TGTCTCCGTA ATTTTGGAT GAAAACCAGC CCACCCCTGA CCCTGCTGCT CTGGGAGAGG	120
AGCCCCAGCC TTGGGATTCC CAAGTGTGTTG CATTCAGTGA TCAGGACTGA ACACACAGGA	180
CTCACC AGG GAG TTT GTG CTA AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA	228
Arg Glu Phe Val Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu	

1 5 10

AAA T GTGATTCATG GAGAACTAGA GAGATTGAGT GTGAGTTACA TGAGTGAGAG	282
Lys	

-15

AAACAGTGGA TATGTTTGGC AATTTCTGAC TTTTGTGTCT CTGTGTTTGC AG GT GTC	339
Cys Val	

-92-

CAG TGT GAG GAT CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT	387
Gln Cys Glu Asp Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro	
20 25 30	
GGG GGG TCC CTG AGA CCC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC GCC TTC AGT	435
Gly Gly Ser Leu Arg Pro Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser	
35 40 45	
AGC TAT GTT CTG CAC TGG GTT CGC CGG GCT CCA GGG AAG GGT CCG GAG	483
Ser Tyr Val Leu His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu	
50 55 60 65	
TGG GTA TCA GCT ATT GGT ACT GGT GGT GAT ACA TAC TAT GCA GAC TCC	531
Trp Val Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser	
70 75 80	
GTG ATG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAG TCC TTG	579
Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu	
85 90 95	
TAT CTC AAA TGA ACA GCC TGA TAG CTG AGG ACA TGG CTG TGT ATT ATG	627
Tyr Leu Lys Thr Ala Leu Arg Thr Trp Leu Cys Ile Met	
100 105 110	

配列番号 : 4 8

配列の長さ : 7 4 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AAGGGTCCCC ACCCTAGAGC TTGCTATATA GTAGGAGATA TCCAAATAGG NCCCTCCCTC 60

-93-

TACTGATGAA AACCCAACCC AACCCCTGACC CTGCAGCTCT CAGAGAGGTG CCTTAGCCCT 120
 GGATTCCAAG GCATTTCCAC TTGGTGATCA GCACTGAACA CAGAGGACTC ACC ATG 176
Met
1

GAG TTG GGG CTG TGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTA GAA G 219
 Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
5 10 15

GTGATTCATG GAAAACCTAGA GAGATTTAGT GTGTGTGGAT ATGAGTGAGA GAAACAGTGG 279
 ATATGTGTGG CAGTTTCTGA CCTTGGTGTC TCTTTGTTTG CAG GT GTC CAG TGT 333
Gly Val Gln Cys

GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG 381
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
20 25 30 35

TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT 429
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
40 45 50

AGC ATG AAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT 477
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
55 60 65

TCA TAC ATT AGT AGT AGT AGT ACC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG 525
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
70 75 80

AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCA CTG TAT 573
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
85 90 95

CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT 621
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
100 105 110 115

CGG AGA GA CACAGTGAGG GGAGGTCAGT GTGACACCAG ACACAAACCT CCCTGCAGGG 679

-94-

Ala Arg

GTCCGCAGGA CCACCAGGGG GCGACAGGAC ACTGAGCACG GGGCTGTCTC CAGGGCAGGT 739
GCAG 743

配列番号 : 4 9

配列の長さ : 7 6 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

TCACCCAACT CCTCCAGGCA CAGTCATCTT ATCTGGCCCC GTCCTCTCCT CAGNTGTCCC 60
ACCCCAGAGC TTGGTATATA GTAGGAGACA TNCAAATAAG GCCCTCCCTC TGCTGATGAA 120
AATGAGCCCA GCCCTGACCC TGCAGCTCTG GGAGAGGAGC CCCANCCGTG AGATTCCCAG 180
GAGTTTCCAC TTGGTGATCA GCACTGAACA CAGACCACCA ACC ATG GAG TTT GGG 235

Met Glu Phe Gly

1

CTT AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTA AAA G GTAATTCATG 279

Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys

5

10

15

GTGTACTAGA GATACTGAGT GTGAGGGGAC ATGAGTGGTA GAAACAGTGG ATATGTGTGG 339
CAGTTTCTGA CCTTGGTGTT TCTGTGTTTG CAG GT GTC CAA TGT GAG GTG CAG 392

Gly Val Gln Cys Glu Val Gln

20

CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCA GGG CGG TCC CTG AGA 440

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg

25

30

35

-95-

CTC TCC TGT ACA GCT TCT GGA TTC ACC TTT GGT GAT TAT GCT ATG AGC	488
Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser	
40 45 50	
TGG TTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTA GGT TTC ATT	536
Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile	
55 60 65 70	
AGA AGC AAA GCT TAT GGT GGG ACA ACA GAA TAC ACC GCG TCT GTG AAA	584
Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala Ser Val Lys	
75 80 85	
GGC AGA TTC ACC ATC TCA AGA GAT GGT TCC AAA AGC ATC GCC TAT CTG	622
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu	
90 95 100	
CAA ATG AAC AGC CTG AAA ACC GAG GAC ACA GCC GTG TAT TAC TGT ACT	680
Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr	
105 110 115	
AGA GA CACAGTGNGG GGAGGTCAAT GTGAGCCCAG ACACAGACCT CCCTGCAGGC	735
Arg	
CCGCACAGAG CCACCAGGGG GCGCTAGG	763

配列番号 : 5 0

配列の長さ : 2 8 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

TGGCTCACC ATG GAG TTA GGG CTG AGC TGG GTT TCC CTT GTC ATT ATA	48
---	----

-96-

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Ser Leu Val Ile Ile

1 5 10

TTA AAA G GCGAATAATG GAGAACTTGA GATATGGAGT GTGAGTGGAT ATGACTGAAG 105

Leu Lys

15

AAACAGTGAT TCTGTGTGGC AGGTTCTGAC TCAGATGTCC TCTGTGCTTG TAG GT GTC 163

Gly Val

TAG TGT GGG GTG CAG ATG GTG GAG TCT TGG GGA GAG TTG GCA CAA NCT 211

Cys Gly Val Gln Met Val Glu Ser Trp Gly Glu Leu Ala Gln Xaa

20 25 30

GAA TGT GCC TGA GAC TCT GCC GTG CAT CCT CTG AAT CCA CCT TCT GTA 259

Glu Cys Ala Asp Ser Ala Val His Pro Leu Asn Pro Pro Ser Val

35 40 45

GCT ACT AGA TCA GCT GAA TCT GCC 283

Ala Thr Arg Ser Ala Glu Ser Ala

50 55

配列番号 : 5 1

配列の長さ : 7 0 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AGGTTCTGGG TTATAAACNC TGTAAGTCC TCCCTTCAGG GCAGGNTGAC CAACTATGCA 60

AATGCAAGTG GGGGCCTCCC CACTTAAACC CAGGGCTCCC CTCCACAGTG AGTCTCCCTC 120

ACTGCCAGC TGGGATCTCA GGGCTTCATT TTCTGTCCCTC CACCATC ATG GGG TCA 176

-97-

Met Gly Ser

1

ACC GCC ATC CTC GCC CTC CTC CTG GCT GTT CTC CAA G GTCAGTCCTG 223

Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln

5

10

15

CCGAGGGCTT GAGGTCACAG AGGAGAACGG GTGGAAGGA GCCCCTGATT CAAATTTTGT 283

GTCTCCCCCA CAG GA GTC TGT TCC GAG GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGA GCA 334

Gly Val Cys Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala

20

25

GAG GTG AAA AAG CCC GGG GAG TCT CTG AAG ATC TCC TGT AAG GGT TCT 382

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser

30

35

40

GGA TAC AGC TTT ACC AGC TAC TGG ATC GGC TGG GTG CGC CAG ATG CCC 430

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro

45

50

55

60

GGG AAA GGC CTG GAG TGG ATG GGG ATC ATC TAT CCT GGT GAC TCT GAT 478

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp

65

70

75

ACC AGA TAC AGC CCG TCC TTC CAA GGC CAG GTC ACC ATC TCA GCC GAC 526

Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp

80

85

90

AAG TCC ATC AGC ACC GCC TAC CTG CAG TGG AGC AGC CTG AAG GCC TCG 574

Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser

95

100

105

GAC ACC GCC ATG TAT TAC TGT GCG AGA CA CACAGTGAGA GAAACCAGCC 623

Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

110

115

CCGAGCCCGT CTAAAACCT CCACACCGCA GGTGCAGAAT GAGCTGCTAG AGACTCACTC 683

CCCAGGGGCC TCTCTAT 700

-98-

配列番号 : 5 2

配列の長さ : 7 6 7

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

ACACTCACCT GCTCTGGGCT CCTCCAAACT CTCCTCAGGA TTCCCACCC CAGAGCTTGC 60

TATATAGTAG GAGACATCCA AACAAGAGCC NAAACCTCTG CTGATGAAAA GCAGCCCAGC 120

CCTGACCCTG CAGCTCTGGG AGAGGAGCCC CAGCTCCAGG ATTCCCAGGT CTTTCCATTT 180

AGTCTTCAGG GCTGAGCACA GAGGACTCAC C ATG GAG TCT GGG CTG AGC TGG 232

Met Glu Ser Gly Leu Ser Trp

1

5

GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTG AAA G GTGATTCATG GGGAATGAGT 277

Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys

10

15

TGAATGTAAG TGAATATGAG TGAGAGAAAC AGTGGATGTG TGCGGCAGTT TCTGACCAGG 337

GTGCTCTCTGT GTTTGCAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT 387

Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

20

25

GGG TGA GGC TTG GTA CAG CCT GGA GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA 435

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

30

35

40

GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TCC TGG ATG CAC TGG GTC TGC CAG 483

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Trp Met His Trp Val Cys Gln

45

50

55

-99-

GCT CCG GAG AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCC GAC ATA AAG TGT GAC GGA	531
Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Ile Lys Cys Asp Gly	
60 65 70	
AGT GAG AAA TAC TAT GTA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTG ACC ATC TCC	579
Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser	
75 80 85	
AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC CTC TAT CTG CAA GTG AAC AGC CTG AGA	627
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg	
90 95 100 105	
GCT GAG GAC ATG ACC GTG TAT TAC TGT GTG AGA GG CACAGTGAGG	672
Ala Glu Asp Met Thr Val Tyr Tyr Cys Val Arg	
110 115	
GGAGGTCAGT GTGAGCCCAG ACACAAACCT CCTGCAGGGG CATCTGGAGC CACAAGGGGG	732
CGCTCAGGAT ACACAGAGGG ACAGGGGCAG CCCCCA	767

配列番号 : 5 3

配列の長さ : 7 2 4

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CCATTGGTG ATCAGCACTG AACACAGAGG ACTCACC ATG GAG TTT TGG CTG AGC	55
Met Glu Phe Trp Leu Ser	
1 5	
TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATT TTA AAA G GTGATTCATG GAGAACTAGA	103
Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys	

-100-
15

10

GATATTGAGT GTGAGTGAAC ACGAGTGAGA GAAACAGTGG ATATGTGTGG CAGTTTCTAA 163
 CCAATGTCTC TGTGTTTGCA G GT GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG 213
 Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu
 20 25

TCT GGA GGA GGC TTG ATC CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT 261
 Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 30 35 40

GCA GCC TCT GGG TTC ACC GTC AGT AGC AAC TAC ATG AGC TGG GTC CGC 309
 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg
 45 50 55

CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCA GTT ATT TAT AGC GGT 357
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly
 60 65 70

GGT AGC ACA TAC TAC GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC 405
 Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 75 80 85

AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTT CAA ATG AAC AGC CTG AGA 453
 Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 90 95 100 105

GCC GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG 498
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 110 115

GGAAGTCATT GTGCGCCCAG ACACAAACCT CCCTGCAGGA ACGCTGGGGG GAAATCAGCG 558
 GNAGGGGGCG CTCAGGAGCC ACTGATCAGA GTCAGCCCCG GAGGCAGGTG CAGATGGAGG 618
 CTGATTTCCT TGTCAGGATG TGGGGACTTT TGTCTTCTTC TGACGGGTTC CCCAGGGGAA 678
 CCTCTCTAAG TTTAGCATTC TGTGCCTATG AACGTCTTCT CTAAGT 724

-101-

配列の長さ : 7 0 6

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

CTTGCTATAC AGTAGGAGAC ATGCNAATAG GTTCTCCCT CTGCTGATGA CCAGTCCTGA   60
CCCCATAGCT CTGGGAGAGA AGCGCCAGCC CTGGGATTCC CAGGGGTTTC CATTTGGTGA   120
TCAGGACTAA AGACAGAGGA CCCACC ATG GAG CTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC   173
                                Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe
                                1               5

ACT GTT ACT GTT TTA AAA G GTGAACTAGA GAGATTGAGT GTGAATGGAT           222
Thr Val Thr Val Leu Lys
    10               15

ACACTTGAGA GAAACAGTGG ATATGTCTGG AACTTTCTGA CCAGGACACC TACAAGTTTG   282
CAG GT GTC CAG TGT GAG GTA CAG CTG GTG GAG TCT GAA GAA AAC CAA       329
    Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Glu Asn Gln
                                20               25               30

AGA CAA CTT GGG GGA TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GAC TCT GGA TTA       377
Arg Gln Leu Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Asp Ser Gly Leu
                                35               40               45

ACC TTC AGT AGC TAC TGA ATG AGC TCA GAT TCC CAA GCT CCA GGG AAG       425
Thr Phe Ser Ser Tyr      Met Ser Ser Asp Ser Gln Ala Pro Gly Lys
                                50               55               60

GGG CTG GAG TGA GTA GTA GAT ATA TAG TAG GAT AGA AGT CAG CTA TGT       473
Gly Leu Glu      Val Val Asp Ile      Asp Arg Ser Gln Leu Cys
                                65               70

```

-102-

TAT GCA CAA TCT GTG AAG AGC AGA	TTC ACC ATC TCC AAA GAA AAT GCC	521
Tyr Ala Gln Ser Val Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala		
75	80	85
AAG AAC TCA CTC TGT TTG CAA ATG AAC AGT CTG AGA GCA GAG GGC ACG		569
Lys Asn Ser Leu Cys Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Gly Thr		
95	100	105
GCC GTG TAT TAC TGT ATG TGA GT CACCAGGTAA GAAGACATCA GTGTGATCAC		622
Ala Val Tyr Tyr Cys Met		
110		
AGACACAGAA TTTCCTGAAA TAAGGGAGGA GTCTGGGCTA AAAGGGCACT CAGGACCCAC		682
AGAAAACAGC GGAAGCTCTA GGGC		706

配列番号 : 5 5

配列の長さ : 8 0 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GGAAGAGANC TTGATTCTCA AGAGGGCACA GCCAGCTTCC TACTCCCAGG GCAAGCCCCA	60
AAAGACTGGG NCCTCCCTCC TCCCTTTTCA CCTGTCCATA CAAAGTCACC GCCACATGC	120
AAATCCTCAC TTAGGCACCT ACAGGAAACC AGCACACATT TCCTTAAATT TGGGATCCAG	180
CTCACATGGG AAATACTTTC TGAGACTCAT GGGCCTCCTG CACAAGAAC ATG AAA CAC	238
	Met Lys His

1

CTG TGG TTC TTC CTC CTG CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTGCCT	285
Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg	

-103-

5	10	15	
CAGGGATCCA	GACCTGAAGA	TATGAGATGC	TGCCTCTCAT CCCAGGGCTC ACCGTGGTTC 345
TCTCTGTTCA	CAG GG GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA 396		
Trp Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro			
	20	25	
GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ATC TGC GCT GTC TCT 444			
Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Ile Cys Ala Val Ser			
30	35	40	
GGT GAC TCC ATC AGC AGT GGT AAC TGG TGA ATC TGG GTC CGC CAG CCC 492			
Gly Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asn Trp Ile Trp Val Arg Gln Pro			
45	50	55	
CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC CAT CAT AGT GGG AGC 540			
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile His His Ser Gly Ser			
60	65	70	75
ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA ATC ACC ATG TCC GTA GAC 588			
Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Met Ser Val Asp			
80	85	90	
ACG TCC AAG AAC CAG TTC TAC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCG 636			
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala			
95	100	105	
GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA TAC ACA GTG AGG GGAGGTGAGT 685			
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Thr Val Arg			
110	115	120	
GTGAGCCCAG ACACAAACCT CCCTACAGAT AGGCAGAGGG GGNGGGCACA GGTGCTGCTC 745			
AGGANCAACA GGGGGCGCGC GANGNCACAG AGCCCGAGGN CCGGGTCANG AGCAG 800			

配列番号 : 5 6

配列の長さ : 4 2 9

配列の型 : 核酸

-104-

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (*Homo sapiens*)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

AGGAATTGGG CTATTCAATG CATCCTTCGT GAATATGCAA ATCACTAAGG TTAATACAGA 60

TATCTCTGTG CCGTGAGAGC ATCACCCAAC AACCACACCC CTCCTTGGAG AATCCCTAGA 120

TCACAGCTCC TCACC ATG GAC TGG ACC TGG AGC ATC CTC TTC TTG GTG GCA 171

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala

1

5

10

GCA GCA ACA G GTAAGGACTC CCCAGTCCCA GGGCTGAGGG AGAAACCAGG 221

Ala Ala Thr

15

CCAGTCATGT GAGACTTCAC CCACTGCTGT CTCCTCTCCA CAG GT GCC CAC TCC CGA 278

Gly Ala His Ser Arg

20

GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGG CCT GAG GTG AAG CAG CCT GGG GCC TCG 326

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala Ser

25

30

35

GCG AAG GTC TCC TGC AAG GTG TCT GGT TAA ACT GTC ATC ACC TAT GGT 374

Ala Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Thr Val Ile Thr Tyr Gly

40

45

50

ATG AAT TGG ATA CGA CAG ACC CCA GGA CAG GGG CTT GAG TGG ATG GGA 422

Met Asn Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

55

60

65

TGG ATC C

429

Trp Ile

-105-

配列番号 : 5 7

配列の長さ : 4 6 2

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```
CATCAGTTGC GCTCAGGAGT TTTAGAACAG CCTGGCAACA CATTTAGATC TGGGCTTCCC 60
TTCTCATCAC CCTCAATATT AGTGTCCCTT GTGAATCAGG TCCAGCTGCG GCTGTTCCAC 120
ATGGGGCCGT TCTTCCATTT CCTCAGTGTT TGCAGAAGTC CTGTGTGAAG TTTATTGATG 180
GAGTCAGAGG CAGAAAATTG TACAGCCCAG TGGTTCACTG AGACTCTCCT GCAAAGGCTC 240
TGATTTACCC TTTACTGGCT ACAGCATGAG CTTGGTCCAG CAGGCTTCAT GACAGGGATT 300
GGTGTGGGTG GAAACAGTGA GTAGTCAAGT GGGAGTTCTC AGAGTTACTC TCCATGAGTA 360
CAAATAAATT AACAGTCCCA AGCGACACCT TTTCATGTGC AGTCTACCTT ACAATGACCA 420
ACCTGAAAGT CCAAGGACAA GGCTGTGTAT TACTGTGAGG GA 462
```

配列番号 : 5 8

配列の長さ : 6 2 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```
AGGGTCTTCA GCTATGAAAT GCTCTGACTC ATGAATATGC AAATAACCTG AGATGCACTG 60
AGGTAAATAT GGATATTTGT CAGCCCTGAG AGCATCATCC AGAAACCACA TCCCTCCGCT 120
```

-106-

AGAGAAGCCC TGACGGCACA GTTCCTCACT ATG GAC TGG ATT TGG AGG ATC CTC 174
Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu
1 5

TTC TTG GTG GGA GCA GCG ACA G GCAAGGAGAT GCCAAGTCCC AGTGATGAGG 226
Phe Leu Val Gly Ala Ala Ile
10 15

AGGGGATTGA GTCCAGTCAA GGTGGCTTTC ATCCACTCCT GTGTTCTCTC CACAG GT 283
Gly

GCC CAC TCC CAA ATG CAG CTG GTG CAG TCT GGG CCT GAG GTG AAG AAG 331
Ala His Ser Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
20 25 30

CCT GGG ACC TCA GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCT TCT GGA TTC ACC TTT 379
Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

ACT AGC TCT GCT GTG CAG TGG GTG CGA CAG GCT CGT GGA CAA CGC CTT 427
Thr Ser Ser Ala Val Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu
50 55 60

GAG TGG ATA GGA TGG ATC GTC GTT GGC AGT GGT AAC ACA AAC TAC GCA 475
Glu Trp Ile Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

CAG AAG TTC CAG GAA AGA GTC ACC ATT ACC AGG GAC ATG TCC ACA AGC 523
Gln Lys Phe Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser
85 90 95

ACA GCC TAC ATG GAG CTG AGC AGC CTG AGA TCC GAG GAC ACG GCC GTG 571
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

TAT TAC TGT GCG GCA GA CACAGTGTGA AAACCCACAT CCTGAGAGTG 618
Tyr Tyr Cys Ala Ala

-107-

TCAGAAACGC C

629

配列番号 : 5 9

配列の長さ : 6 2 2

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

CCTCCTTTTT CACCTCTCCA TACAAAGGCA CCACCCACAT GCAAATCCTC ACTTAAGCAC 60

CCACAGGAAA CCACCACACA TTTCCTTAAA TTCAGGTTC AGCTCACATG GGAAATACTT 120

TCTGAGAGCT CTGGACCTCC TGTGCAAGAA C ATG AAA CAT CTG TGG TTC TTC 172

Met Lys His Leu Trp Phe Phe

1

5

CTT CTC CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTATCT CAGGGATCCA 217

Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg

10

15

GACATGGGGA TATGGGAGGT GCCTCTGATC CCAGGGCTCA CTGTGGGTCT CTCTGTTTAC 277

AG GG GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG 326

Trp Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

20

25

30

AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC 374

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser

35

40

45

GTC AGT AGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA 422

Val Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

50

55

60

-108-

CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC TAT TAC AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC	470
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn	
65 70 75	
CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC	518
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn	
80 85 90 95	
CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG	566
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val	
100 105 110	
TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG ACAAAAACC	622
Tyr Tyr Cys Ala Arg	

115

配列番号：60

配列の長さ : 5 8 8

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

CCCCGGATTG	CCAGCTGTCT	CCACTTGGTC	ATGAACACTG	AACACAGAAG	ACACACC	57
ATG GAG TCT GGG CTG AGC TGG ATT TTC CTT GTT GCA GTT TTA AAA G						103
Met Glu Ser Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Val Ala Val Leu Lys						
1	5	10	15			
GTGATTTATG	GAGAATAGAC	AACTGAGTG	TGACTGGACA	TAAGTGAGAG	AAACAGTGGA	163
TTTGTGTGGC	AGTTTCTGAC	CAGGGTGTCT	CCGTGTTTGC	A GG TGT CCA GTG TGA		228
				Gly Cys Pro Val		

-109-

GGT GCA GCT GGT GGA GTC TGG GGG AGG CTT AGT AAA GAC TGG GGG GTC	266
Gly Ala Ala Gly Gly Val Trp Gly Arg Leu Ser Lys Asp Trp Gly Val	
20 25 30 35	
TCT GAG ACT CTC CTG TGC AGC CTC TGG ATT CAC CTT CAG TAG CTC TGC	314
Ser Glu Thr Leu Leu Cys Ser Leu Trp Ile His Leu Gln Leu Cys	
40 45 50	
TAT GCA CTG GGT CCA CCA GGC TCC AGG AAA GGG TTT GGA GTG GGT CTC	362
Tyr Ala Leu Gly Pro Pro Gly Ser Arg Lys Gly Phe Gly Val Gly Leu	
55 60 65	
AGT TAT TAG TAC AAG TGG TGA TAC CGT ACT CTA CAC AGA CTC TGT GAA	410
Ser Tyr Tyr Lys Trp Tyr Arg Thr Leu His Arg Leu Cys Glu	
70 75 80	
GGG CTG ATT CAC CAT CTC TAG AGA CAA TGC CCA GAA TTC ACT GTA TCT	458
Gly Leu Ile His His Leu Arg Gln Cys Pro Glu Phe Thr Val Ser	
85 90 95	
GCA AAT GAA CAG CCT GAG AGC CGA CGA CAT GGC TGT GTA TTA CTG TGT	506
Ala Asn Glu Gln Pro Glu Ser Arg Arg His Gly Cys Val Leu Leu Cys	
100 105 110	
GAA AGA CGCAGTGAGA AGTCAGTGTG AGCCCAGACA CAAACCTCCT GCAGGGTACC	562
Glu Arg	
TGGGACAACC AGGGAAAGCC TGGGAC	588

配列番号：61

配列の長さ : 1 2 1 2

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

-110-

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

```

CCTCCTTTTT CACCTCTCCG TACAAAGGCA CCACCCACAT GCAAATCCTT ACTTAAGCAC   60
CCACAGGAAA CCACCACACA TTTCCTTAAA TTCAGGTTCG AGCTCACATG GGAAATACTT  120
TCTGAGAGCC TGGACCTCCT GTGCAAGAAC ATG AAA CAC CTG TGG TTC TTC CTC   174
                               Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu
                               1             5

CTC CTG GTG GCA GCT CCC AGA T GTGAGTGTCT CAGGGATCCA GACATGGGGG   226
Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg
      10             15

TATGGGAGGT GCCTCTGATC CCAGGGCTCA CTGTGGGTCT CTCTGTTTAC AG GG GTC   283
                               Trp Val

CTG TCC CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT   331
Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
      20             25             30

TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC GTC AGC   379
Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
      35             40             45

AGT GGT AGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA   427
Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
      50             55             60             65

CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC TAT TAC AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC   475
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
      70             75             80

CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC   523
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
      85             90             95

CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG   571
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

```

-111-

100	105	110	
TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG GGAGGTGAGT GTGAGCCCAG			618
Tyr Tyr Cys Ala Arg			
115			
GACACAAACC TCCCTCATGG ACGCGGAGGG GACCGGCGCA GGTGCTGCTC AGGACCAGCA			678
GGTGGCGCGC GGGGCCCCCA GAGCATGAGG CCGGGTCAGG ACAGGTGCAG GGAGGGCTTC			738
CTCATCTGCT CACTGGTCTC CGTCCTCGCC AGCACCTCGC TGTACCAGG GCTCCTCTTT			798
CTTTATTATC TGTGGTTCTG CTTCTCACA TTCTTGTGCC AGGAAAGAAA CGAGGAAGAC			858
GGGTTTTCGT CTATAGTTGA AGCTTTTACT AGGATCTTGC CTACAAGTTC CTGCATGACC			918
CATTATAACT TATCGATTAA AAAATATATA TTCTAATGCT TCTACCATC TCTTGATTG			978
TATCATCAAC TGAATTGTAC CCTCTTTGAA ATTCATATGA TGAAACCTTA AATTCAATGG			1038
ATCTATATTG GAATTTTAAT GAAATAATTA AGGTAAATG TGGTCATAAT TGTAAGACCC			1098
TAATGCAATA GACGTGTTGT CTTTATAAGA AGAGGAAGAG ACACCAGAGA CCTCTCACTT			1158
TTCACGTGCA GGCAGAGAAG AGGCCATGTG GAGACATAGT GCACTAGAAG GTGG			1212

配列番号 : 6 2

配列の長さ : 5 6 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

GATCAGCACT GAACACAGAG GACTCACC ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT	52
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val	

1

5

TTC CTT GTT GCT AAT TTA AGA G GTGATTCATA GATAAATAGA GATGTTGAGT	104
Phe Leu Val Ala Asn Leu Arg	

-112-

10 15
 GGGAGTGGAC ATGAGTGAGA GAAACAGTGG ATGTGTGTGG CAGTTTCTGA CCTTGGTGTG 164
 TTTGTGTTTG CAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GAA 215
 Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Glu
 20 25
 GGC TTG GTC CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT 263
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 30 35 40
 GGA TTC ACC TTC AGT AGC TCT GCT ATG CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA 311
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
 45 50 55 60
 AGA AAG GGT TTG TAG TGG GTC TCA GTT ATT AGT ACA AGT GGT GAT ACC 360
 Arg Lys Gly Leu Trp Val Ser Val Ile Ser Thr Ser Gly Asp Thr
 65 70 75
 GTA CTC TAC ACA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC 407
 Val Leu Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 80 85 90
 AAT GCC CAG AAT TCA CTG TCT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG 455
 Asn Ala Gln Asn Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 95 100 105
 GGC ACA GTT GTG TAC TAC TGT GTG AAA GA CGCAGTGAGA AGTCAGTGTG 504
 Gly Thr Val Val Tyr Tyr Cys Val Lys
 110 115
 AGCCAGACA CAAACCTCCT GCAGGGTACC TGGGACAATC AGGGAAGCC TGGGAC 560

配列番号 : 6 3

配列の長さ : 5 1 5

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

-113-

トポロジー：直鎖状

配列の種類：Genomic DNA

起源：ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源：ヒトリンパ芽球用細胞株 C G M 1

配列

```

GAGCTCACT ATG GGG TTT GAG CTA ACC AGA ATT TTT CTT GTT GCT ATT TTA   51
      Met Gly Phe Glu Leu Thr Arg Ile Phe Leu Val Ala Ile Leu
            1             5             10

AAA G GTGACTCATA GAGAAATAGA GTGAGTGAGA GTGAGTGGAT ATAAGTGAGA   105
Lys
      15

AAAACAGTAG ATGTGTTTGG CAGTTTCTGA CCAGGACGTT TGTGTATTTT CAG GT GTT   163
                                           Gly Val

CAG TGT GAG GTG GAG CTG ATA GAG TCC ATA GAG GGC CTG AGA CAA CTT   211
Gln Cys Glu Val Glu Leu Ile Glu Ser Ile Glu Gly Leu Arg Gln Leu
            20             25             30

GGG AAG TTC CTG AGA CTC TCC TGT GTA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT   259
Gly Lys Phe Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
            35             40             45

AGC TAC TGA ATG AGC TGG GTC AAT GAG ACT CTA GGG AAG GGG CTG GAG   307
Ser Tyr      Met Ser Trp Val Asn Glu Thr Leu Gly Lys Gly Leu Glu
            50             55             60

GGA GTA ATA GAT GTA AAA TAT GAT GGA AGT CAG ATA TAC CAT GCA GAC   355
Gly Val Ile Asp Val Lys Tyr Asp Gly Ser Gln Ile Tyr His Ala Asp
            65             70             75             80

TCT GTG AAG GGC AGA TTC ACC ATC TCC AAA GAC AAT GCT AAG AAC TCA   403
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Ser
            85             90             95

CCG TAT CTC CAA ACG AAC AGT CTG AGA GCT GAG GAC ATG ACC ATG CAT   451

```

-114-

Pro Tyr Leu Gln Thr Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Thr Met His

100

105

110

GGC TGT ACA TAA GG TTCCAAGTGA GGAAACATCG GTGTGAGTCC AGACCAAAAT 505

Gly Cys Thr

115

TTCCTGCAGG

515

配列番号 : 6 4

配列の長さ : 6 4 9

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : Genomic DNA

起源 : ホモ・サピエンス (Homo sapiens)

直接の起源 : ヒトリンパ芽球用細胞株CGM1

配列

AGCTCTGGGA GAGGAGCCCC CCCCTGGGA TTCCAGGTG TTTTCATTG GTGATCAGCA 60

CTGAACACAG AAGAGTC ATG ACG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT 110

Met Thr Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu

1

5

10

GTT GCT ATT TTT AAA G GTGATTCATG AGGAAATAGA GATATTGAGT GTGAGTGGAC 166

Val Ala Ile Phe Lys

15

ATGAGTGAGA GAAACAGTGG ATTTGTGTGG CAGTTTCTGA CCTTGGTGTC TCTGTGTTG 226

CAG GT GTC CAG TGT GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG 273

Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20

25

30

GTC CAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC 321

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

-115-

35	40	45	
ACC TTC AGT AGC TAT GCT ATG CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG			369
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys			
55	60	65	
GGA CTG GAA TAT GTT TCA GCT ATT AGT AGT AAT GGG GGT AGC ACA TAT			417
Gly Leu Glu Tyr Val Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr			
70	75	80	
TAT GCA AAC TCT GTG AAG GGC AGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC			465
Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser			
85	90	95	100
AAG AAC ACG CTG TAT CTT CAA ATG GGC AGC CTG AGA GCT GAG GAC ATG			513
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met			
105	110	115	
GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GA CACAGTGAGG AGAAGTTAAT GTGGGACCAT			566
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg			
120			
GCAGAAACCT CCCTGCGGGA ACGCTGGGGA AAGTCATCTG CAGGGGGCGC TCAGGAGCCA			626
CTGATCAGCG TCAACCGCAG CGG			649

-116-
請求の範囲

1. 図1に示す構造を有する、約800kbpのDNA断片。
2. 連続する少なくとも2つの機能的ヒトV_H遺伝子を含む、請求項1のDNA断片中に含まれるDNA領域を含むDNA断片。
3. DNA断片Y20である請求項2記載のDNA断片。
4. DNA断片Y103である請求項2記載のDNA断片。
5. 連続する少なくとも6つの機能的ヒトV_H遺伝子を含む、請求項1のDNA断片中に含まれるDNA領域を含むDNA断片。
6. DNA断片Y21である請求項5記載のDNA断片。
7. DNA断片Y6である請求項5記載のDNA断片。
8. DNA断片Y24である請求項5記載のDNA断片。
9. DNA断片3-31。
10. DNA断片M84。
11. DNA断片M118。
12. DNA断片M131。
13. 請求項2に記載されたDNA断片の2個以上が任意に結合されて成るDNA断片。
14. 請求項3、4、6、7、8、9、10、11及び12に記載のDNA断片の2個以上が任意に結合されて成るDNA断片。
15. 配列番号6で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子。
16. 配列番号7で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子。
17. 配列番号8で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子。
18. 配列番号9で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子。
19. 配列番号10で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子。

-117-

- 20. 配列番号11で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 21. 配列番号12で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 22. 配列番号13で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 23. 配列番号14で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 24. 配列番号15で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 25. 配列番号16で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 26. 配列番号17で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 27. 配列番号18で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 28. 配列番号19で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 29. 配列番号20で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 30. 配列番号21で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 31. 配列番号22で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 32. 配列番号23で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 33. 配列番号24で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
- .
- 34. 配列番号25で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子

-118-

35. 配列番号26で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

36. 配列番号27で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

37. 配列番号29で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

38. 配列番号30で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

39. 配列番号31で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

40. 配列番号32で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

41. 配列番号33で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

42. 配列番号34で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

43. 配列番号35で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

44. 配列番号36で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

45. 配列番号37で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

46. 配列番号38で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

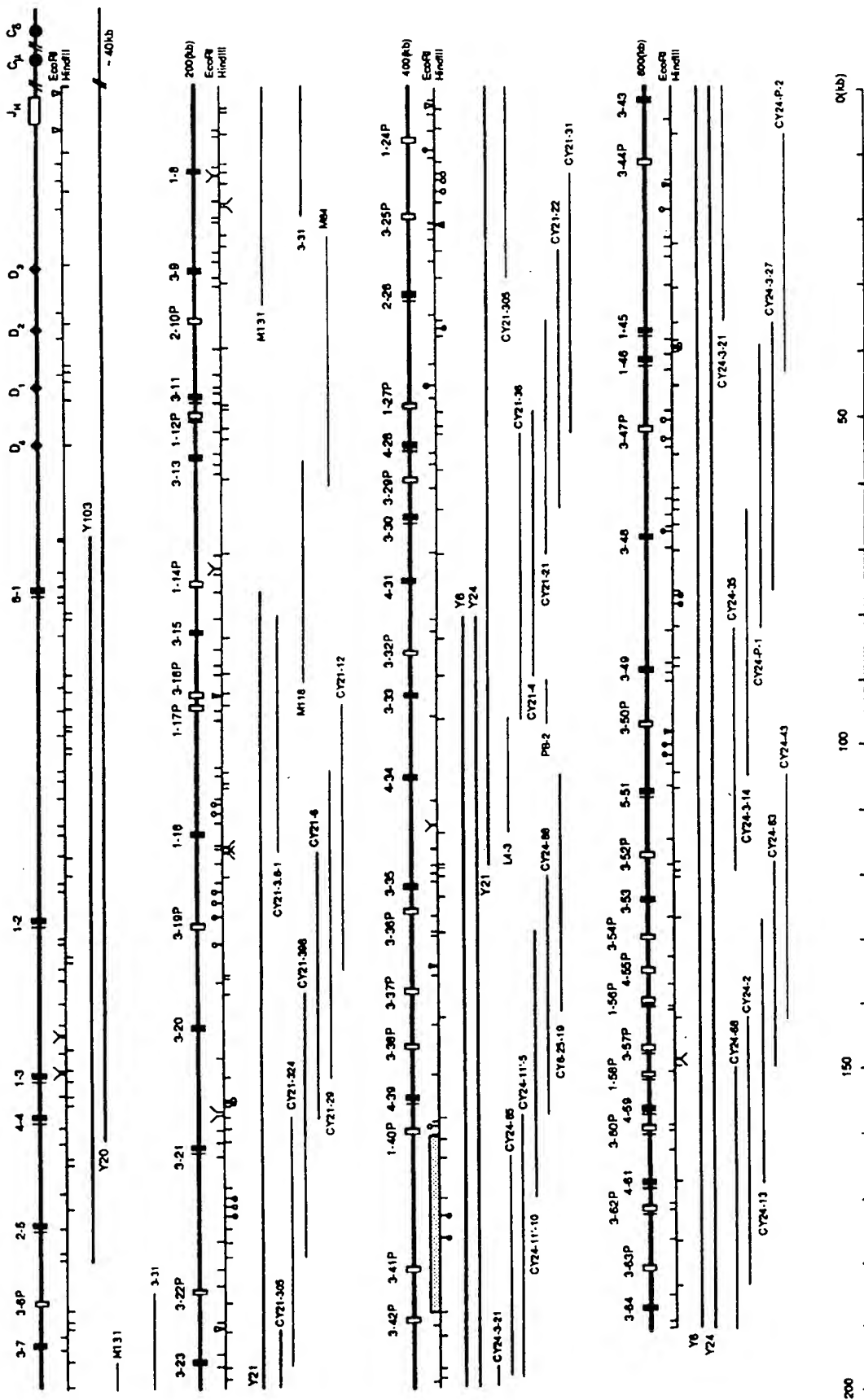
47. 配列番号40で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

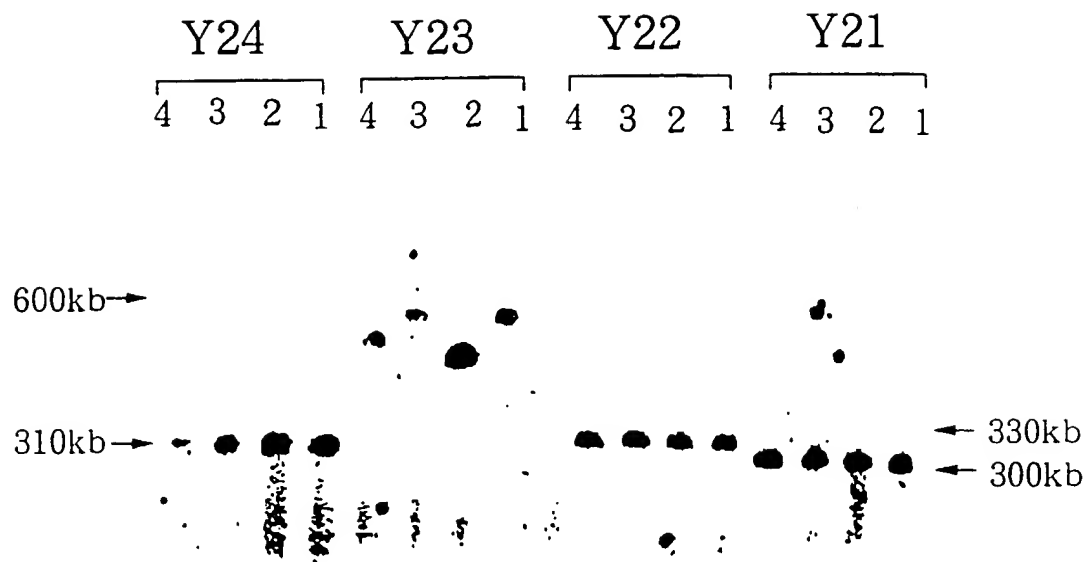
48. 配列番号41で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子

49. 配列番号42で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
50. 配列番号43で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
51. 配列番号44で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
52. 配列番号45で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
53. 配列番号46で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
54. 配列番号47で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
55. 配列番号48で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
56. 配列番号49で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
57. 配列番号50で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
58. 配列番号51で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
59. 配列番号52で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
60. 配列番号53で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
61. 配列番号54で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
62. 配列番号55で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子
.
63. 配列番号63で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H 遺伝子

-120-

64. 配列番号64で示される塩基配列を有するヒト免疫グロブリンV_H遺伝子





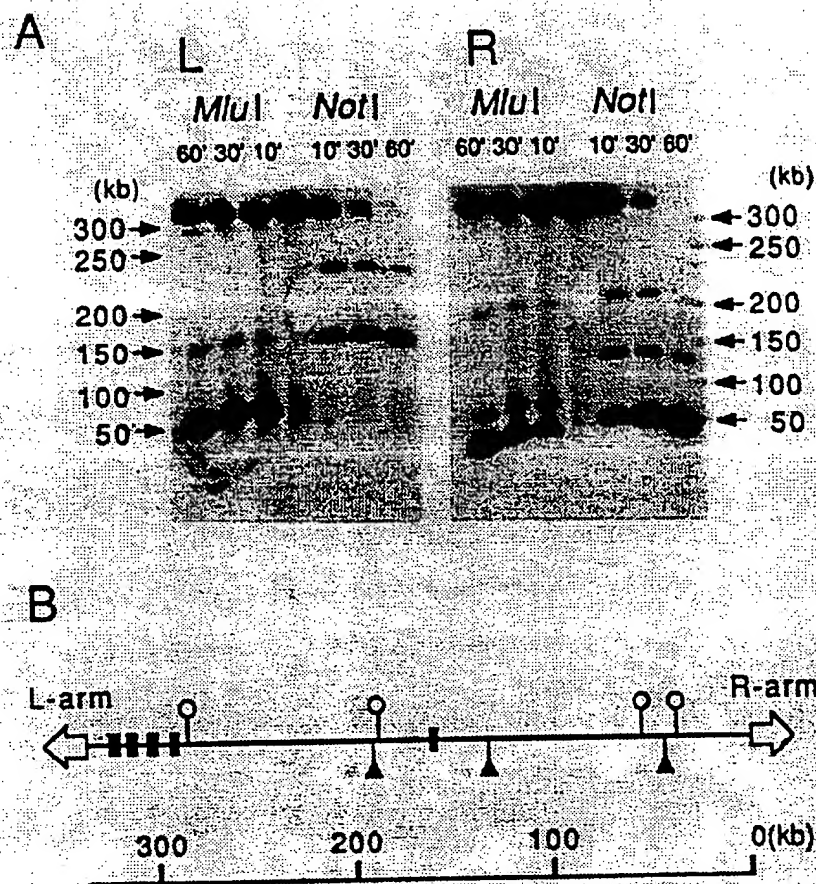


图 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C12N15/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C12N15/13

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS, WPI: variable region, V_H, lymphoblastoid
CAS online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	The Journal of Immunology, Vol. 149, No. 4, (1992) E. H. Sasso et al., "V _H genes in tandem array comprise a related germline motif" p. 1230-1236	1-64
Y	The Journal of Immunology, Vol. 148, No. 9, (1992) K. W. van Dijk et al., "Mapping of human H chain V region genes(VH4) using deletional analysis and pulsed field gel electrophoresis" p. 2923-2931	1-64
Y	European Journal of Immunology, Vol. 23, No. 4, (1993) X. Mariette et al., "Nucleotidic sequence analysis of the variable domains of four human monoclonal IgM with an antibody activity to myelin-associated glycoprotein" p. 846-851	1-64
Y	Blood, Vol. 76, No. 10 (1990) O. G. Jonsson et al., "Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin hypervariable	1-64



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 30, 1993 (30. 07. 93)

Date of mailing of the international search report

August 24, 1993 (24. 08. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00603

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>region specific oligo-nucleotide probes" p. 2072-2079</p> <p>JP, A, 5-501062 (Jungbauer A), March 4, 1993 (04. 03. 93), & WO, A, 91/18983 & EP, A, 484500</p>	18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C12N15/13		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C12N15/13		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
BIOSIS, WPI: variable region, V _H , lymphoblastoid CAS online		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	The Journal of Immunology, 第149巻, 第4号, (1992) E.H. Sasso, et al 「V _H genes in tandem array comprise a related germline motif」 p.1230-1236	1-64
Y	The Journal of Immunology, 第148巻, 第9号, (1992) K.W. van Dijk, et al 「Mapping of human H chain V region genes (V _H 4) using deletional analysis and pulsed field gel	1-64
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の 後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
30.07.93	24.08.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐伯裕子	4B 9281
	電話番号 03-3581-1101 内線	3449

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	electrophoresis] p.2923-2931	
	European Journal of Immunology, 第23巻, 第4号, (1993)X. Mariette, et al [Nucleotidic sequence analysis of the variable domains of four human monoclonal IgM with an antibody activity to myelin- associated glycoprotein] p.846-851	1-64
	Blood, 第76巻, 第10号(1990) O.G. Jonsson, et al [Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin hypervaria- ble region specific oligo-nucleotide probes] p.2072-2079	1-64
Y	JP. A. 5-501062 (Jungbauer A) 4. 3月, 1993 (04. 03. 93) & WO, A. 91/18983 & EP, A. 484500	18